

**Hochchlorierte Intermediate zur Synthese von
Sigillin, eines neuen Naturstoffs aus
*Ceratophysella sigillata***

Von der Fakultät für Lebenswissenschaften
der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina
zu Braunschweig
zur Erlangung des Grades einer
Doktorin der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)
genehmigte
D i s s e r t a t i o n

von Edyta Elzbieta Nagrodzka
aus Wroclaw / Polen

1. Referent: Prof. Dr. Stefan Schulz

2. Referentin: Prof. Dr. Monika Mazik

eingereicht am: 06.06.2007

mündliche Prüfung (Disputation) am: 17.07.2007

Druckjahr 2007

Vorveröffentlichungen der Dissertation

Teilergebnisse aus dieser Arbeit wurden mit Genehmigung der Fakultät für Lebenswissenschaften, vertreten durch den Mentor der Arbeit, in folgenden Beiträgen vorab veröffentlicht:

Tagungsbeiträge

E. Nagrodzka, S. Schulz, Beiträge zur Synthese von Analoga der Springschwanz-Wehrsubstanzen der Sigillin-Reihe, polychlorierter bicyclischer Lactone, Poster, ORCHEM, Bad Nauheim (2006)

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Februar 2003 bis März 2007 am Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Braunschweig unter Leitung von Prof. Dr. Stefan Schulz angefertigt.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Allgemeines	1
1.2	Organohalogenverbindungen in der Natur	2
1.3	Collembolen (<i>Ceratophysella sigillata</i>)	6
1.4	Sigillin	8
2.	Themenstellung	12
3.	Syntheseplan	13
3.1	Syntheseplan für das 6,7-Grundgerüst des Sigillins	15
3.2	Syntheseplan für das 6,6-Grundgerüst des Sigillins	18
4.	Synthesen	21
4.1	Synthese von Modellverbindungen zum Aufbau eines Siebenrings mit endocyclischer 1,2-dichlorierter Doppelbindung	21
4.1.1	Versuche zur Ringschlussmetathese	26
4.1.1.1	Synthese von 4-Chlor-4-pentensäure-2-chlorallylester	26
4.1.1.2	Synthese von 4-Chlor-4-pentensäureallylester	28
4.1.1.3	Synthese von 2-Chlor-5-(2-chlorallyloxy)-pent-1-en	30
4.1.2	Versuche zur Synthese eines Siebenrings mit 1,2-dichlorierter Doppelbindung mit PCl_5	32
4.1.3	Versuche zur Synthese eines Siebenrings mit 1,2-dichlorierter Doppelbindung durch <i>McMurry</i> -Reaktion	33
4.2	Synthese einer Modellverbindung mit exocyclischer 1,1-dichlorierter Doppelbindung	35
4.2.1	Synthese von 2-Dichlormethylencyclohexanol	35
4.3	Synthese ungesättigter trichlormethylsubstituierter δ -Lactone	37
4.3.1	Synthese racemischer ungesättigter trichlormethylsubstituierter δ -Lactone	37
4.3.1.1	Synthese von 6-Trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on	37
4.3.1.2	Synthese von 3-Methyl-6-trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on	38
4.3.2	Synthese enantiomerenreiner ungesättigter trichlormethylsubstituierter δ -Lactone	39

4.3.2.1	Synthese von (S)-6-Trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on und (S)-3-Methyl-6-trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on	43
4.4	Funktionalisierung von ungesättigten trichlormethylsubstituierten δ -Lactonen durch Diels-Alder-Reaktion	45
4.4.1	Diels-Alder-Reaktionen von (S)-3-Methyl-6-trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on	48
4.4.1.1	Diels-Alder-Reaktionen mit (E,E)-1,4-Diacetoxy-1,3-butadien	48
4.4.1.2	Diels-Alder-Reaktion mit 2,3-Dimethoxybutadien	52
4.4.1.3	Diels-Alder-Reaktion mit (E,E)-1,4-Bis-(tert-butyldimethylsilanyloxy)-1,3-butadien	52
4.4.1.4	Diels-Alder-Reaktion mit Furan	53
4.4.2	Diels-Alder-Reaktionen von 6-Trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on	55
4.4.2.1	Diels-Alder-Reaktion mit (E,E)-1,4-Diacetoxy-1,3-butadien	55
4.4.2.2	Diels-Alder-Reaktion mit 1-Methoxy-1,3-butadien	57
4.4.2.3	Diels-Alder-Reaktion mit 2,3-Dimethoxy-1,3-butadien	58
4.4.2.4	Diels-Alder-Reaktion mit 2-Trimethylsilyloxy-1,3-butadien	58
4.4.2.5	Diels-Alder-Reaktion mit (E,E)-1,4-Bis-(tert-butyldimethylsilanyloxy)-1,3-butadien	58
4.4.2.6	Diels-Alder-Reaktion mit Furan	59
4.4.3	Synthese und Diels-Alder-Reaktion von 6-Methyl-5,6-dihydropyran-2-on	60
4.4.4	Diels-Alder-Reaktion mit dem Danishefsky-Dien	62
4.4.5	Synthese eines Sigillin-Derivats	64
4.4.5.1	Synthese von 10-Methoxy-4-trichlormethyl-3-oxabicyclo[4.4.0]-decan-2,8-dion	64
4.4.5.2	Synthese von (1SR, 4SR, 6RS, 10SR)-8-Dichlormethylen-10-methoxy-4-trichlormethyl-3-oxabicyclo-[4.4.0]decan-2-on	71
4.4.5.3	Versuch der Einführung der Methylgruppe in α -Position	72
4.5	Funktionalisierung von trichlormethylsubstituierten δ -Lactonen durch Alkylierungsreaktionen	75
4.5.1	Michael-Addition an ungesättigte trichlormethylsubstituierte δ -Lactone	75
4.5.1.1	Versuch der Einführung einer Allylfunktion	76

4.5.1.2	Versuch der Einführung einer Vinylfunktion	81
4.5.1.3	Versuch der Alkylierung in α -Position	82
4.5.2	Alkylierungsreaktionen an Ketolactone	84
4.5.2.1	Synthese von (6 <i>S</i>)-3-Methyl-6-trichlormethyldihydropyran-2,4-dion	84
5.	NMR-spektroskopische Untersuchungen	86
5.1	^{13}C -Verschiebungen im Sigillin	86
5.2	^{13}C -Verschiebungen der Dichlormethyleneinheit	87
5.3	Substituenteneinflüsse auf die ^{13}C -Verschiebungen benachbarter Atome	91
5.4	^{13}C -Verschiebungen 1,2-dichlorierter Doppelbindungen	93
5.5	Substituenteneinflüsse auf ^{13}C -Verschiebungen der Doppelbindung in Cycloheptenderivaten	93
6.	Untersuchungen auf biologische Aktivität	96
7.	Zusammenfassung	97
8.	Experimenteller Teil	102
8.1	Allgemeines	102
8.2	Darstellung von 4-Chlor-4-pentensäure-2-chlorallylester	104
8.2.1	2-Chlor-3-iod-1-propen	104
8.2.2	2-(2-Chlorallyl)-malonsäurediethylester	104
8.2.3	4-Chlor-4-pentensäurediethylester	105
8.2.4	4-Chlor-4-pentensäure-2-chlorallylester	106
8.3	Darstellung von 4-Chlor-4-pentensäureallylester	107
8.3.1	4-Chlor-4-pentensäureallylester	107
8.4	Darstellung von 2-Chlor-5-(2-chlorallyloxy)-pent-1-en	108
8.4.1	4-Chlorpent-4-en-1-ol	108
8.4.2	2-Chlor-5-(2-chlorallyloxy)-pent-1-en	109
8.5	Darstellung von 2-Hydroxycycloheptanon	110
8.5.1	2-Hydroxycycloheptanon	110
8.6	Darstellung von 2-Dichlormethylencyclohexanol	111
8.6.1	Essigsäure-2-oxocyclohexylester	111
8.6.2	Essigsäure-2-dichlormethylencyclohexylester	112
8.6.3	2-Dichlormethylencyclohexanol	113
8.7	Darstellung von 6-Trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on	114

8.7.1	6,6,6-Trichlor-5-hydroxy-3-oxohexansäureethylester	114
8.7.2	6,6,6-Trichlor-3,5-dihydroxyhexansäureethylester	115
8.7.3	6-Trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on	116
8.8	Darstellung von 7,10-Diacetoxy-4-trichlormethyl-3-oxabicyclo[4.4.0]dec-8-en-2-on	117
8.8.1	7,10-Diacetoxy-4-trichlormethyl-3-oxabicyclo[4.4.0]dec-8-en-2-on	117
8.9	Darstellung von 7,10-Bis(<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)-4-trichlormethyl-3-oxabicyclo[4.4.0]dec-8-en-2-on	118
8.9.1	(<i>E,E</i>)-1,4-Bis(<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)-1,3-butadien	118
8.9.2	7,10-Bis(<i>tert</i> -butyldimethylsilyloxy)-4-trichlormethyl-3-oxabicyclo[4.4.0]dec-8-en-2-on	119
8.10	Darstellung von (1 <i>SR</i> , 4 <i>SR</i> , 6 <i>RS</i> , 10 <i>SR</i>)-8-Dichlormethylen-10-methoxy-4-trichlormethyl-3-oxabicyclo[4.4.0]decan-2-on	120
8.10.1	10-Methoxy-4-trichlormethyl-8-trimethylsilyloxy-3-oxabicyclo[4.4.0]dec-8-en-2-on	120
8.10.2	10-Methoxy-4-trichlormethyl-3-oxabicyclo[4.4.0]decan-2,8-dion	121
8.10.3	(1 <i>SR</i> , 4 <i>SR</i> , 6 <i>RS</i> , 10 <i>SR</i>)- 8-Dichlormethylen-10-methoxy-4-trichlormethyl-3-oxabicyclo[4.4.0]decan-2-on	123
8.11	Darstellung von 10-Methoxy-1-methyl-4-trichlormethyl-3-oxabicyclo[4.4.0]decan-2,8-dion	125
8.11.1	6,6,6-Trichlor-5-hydroxy-2-methyl-3-oxohexansäureethylester	125
8.11.2	6,6,6-Trichlor-3,5-dihydroxy-2-methylhexansäureethylester	126
8.11.3	3-Methyl-6-trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on	127
8.11.4	10-Methoxy-1-methyl-4-trichlormethyl-8-trimethylsilyloxy-3-oxabicyclo[4.4.0]dec-8-en-2-on	128
8.11.5	10-Methoxy-1-methyl-4-trichlormethyl-3-oxabicyclo[4.4.0]decan-2,8-dion	129
8.12	Darstellung von (<i>S</i>)-6-Trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on	130
8.12.1	(<i>S</i>)-4,4,4-Trichlor-3-hydroxybutansäureethylester	130
8.12.2	(<i>S</i>)-6,6,6-Trichlor-5-hydroxy-3-oxohexansäure- <i>tert</i> -butylester	131
8.12.3	(3 <i>RS</i> ,5 <i>S</i>)- 6,6,6-Trichlor-3,5-dihydroxyhexansäure- <i>tert</i> -butylester	132
8.12.4	(<i>S</i>)-6-Trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on	133
8.13	Darstellung von (<i>S</i>)-3-Methyl-6-trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on	134

8.13.1	(2 <i>RS</i> ,5 <i>S</i>)-6,6,6-Trichlor-5-hydroxy-2-methyl-3-oxohexansäure- <i>tert</i> -butylester	134
8.13.2	(2 <i>RS</i> ,3 <i>RS</i> ,5 <i>S</i>)-6,6,6-Trichlor-3,5-dihydroxy-2-methylhexansäure- <i>tert</i> -butylester	135
8.13.3	(<i>S</i>)-3-Methyl-6-trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on	136
8.14	Darstellung von (3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 6 <i>S</i>)-4-Hydroxy-3-methyl-6-trichlormethyl- tetrahydropyran-2-on und (3 <i>RS</i> , 4 <i>R</i> , 6 <i>S</i>)-4-Hydroxy-3-methyl- 6-trichlormethyltetrahydropyran-2-on	137
8.14.1	(3 <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 6 <i>S</i>)-4-Hydroxy-3-methyl-6-trichlormethyltetrahydropyran-2-on und (3 <i>RS</i> , 4 <i>R</i> , 6 <i>S</i>)-4-Hydroxy-3-methyl-6-trichlormethyltetrahydropyran-2-on	137
8.15	Darstellung von (3 <i>RS</i> , 6 <i>S</i>)-3-Methyl-6-trichlormethyldihydro- pyran-2,4-dion	139
8.15.1	(3 <i>RS</i> , 6 <i>S</i>)-3-Methyl-6-trichlormethyldihydropyran-2,4-dion	139
8.16	Darstellung von (4 <i>S</i>)-7,10-Diacetoxy-1-methyl-4-trichlor- methyl-3-oxabicyclo[4.4.0]decan-8-en- 2-on	140
8.16.1	(4 <i>S</i>)-7,10-Diacetoxy-1-methyl-4-trichlormethyl-3-oxabicyclo[4.4.0] decan-8-en-2-on	140
8.17	Darstellung von (4 <i>R</i> , 6 <i>S</i>)-4-Ethenyl- 6-trichlormethyltetrahydro- pyran-2-on	141
8.17.1	(4 <i>R</i> , 6 <i>S</i>)-4-Ethenyl-6-Trichlormethyltetrahydropyran-2-on	141
8.18	Darstellung von (3 <i>RS</i> ,4 <i>RS</i> ,6 <i>S</i>)-4-Ethenyl-3-methyl-6- trichlormethyltetrahydropyran-2-on	142
8.18.1	(3 <i>RS</i> ,4 <i>RS</i> ,6 <i>S</i>)-4-Ethenyl-3-methyl-6-trichlormethyltetrahydropyran-2-on	142
8.19	Darstellung von 6-Methyl-5,6-dihydropyran-2-on	144
8.19.1	5-Hydroxy-3-oxohexansäureethylester	144
8.19.2	3,5-Dihydroxyhexansäureethylester	145
8.19.3	6-Methyl-5,6-dihydropyran-2-on	146
9.	Abkürzungen	147
10.	Literatur	149
11.	Anhang	155
11.1	NMR-Spektren	155

1. Einleitung

1.1 Allgemeines

Naturstoffe haben schon seit frühesten Zeiten eine wichtige Rolle im Leben des Menschen gespielt und wurden hauptsächlich wegen ihrer biologischen Wirksamkeit genutzt. So dienten sie in Form von grösstenteils aus Pflanzen gewonnenen Extrakten als Arzneimittel, Gifte, Betäubungsmittel, Halluzinogene, Stimulantien, Duftstoffe oder Gewürze. Jedoch gelang es erst im 19. Jh. durch Erschliessung neuer analytischer Methoden diese Verbindungen in reiner Form zu isolieren und synthetisieren (1806: Isolierung von Morphin aus Opium durch *Sertürner*, 1820: Isolierung von Strychnin und Chinin durch *Pelletier*, 1822: Darstellung von Morphin durch *Merck*). Später wurden auch die als Krankheitserreger entdeckten Mikroorganismen (1876: *Robert Koch*) zu einer potentiellen Quelle für biologisch aktive Naturstoffe. So beobachtete *Pasteur* im Jahre 1877 die gegenseitige Behinderung des Wachstums von Mikroorganismen in einem gemeinsamen Nährboden. 1928 folgte dann die Entdeckung des Penicillins aus *Penicillium notatum* durch Fleming und schliesslich dann 1945 die Strukturaufklärung durch *Woodward*.^[1]

Als die Strukturen bisher nicht vollständig charakterisierter Naturstoffe zunehmend aufgeklärt wurden, stieg auch das Interesse an ihrer Totalsynthese, da die komplex aufgebauten Moleküle den Synthesechemikern ein hohes Maß an Einfallsreichtum abverlangten. Viele wichtige mechanistische und stereochemische Einblicke konnten auf diese Weise in die verwendeten Reaktionen gewonnen werden und führten zu neuen Erkenntnissen im Bereich der organischen Synthese. Es wurde begonnen, die Naturstoffe anhand ihrer strukturellen Gemeinsamkeiten zu klassifizieren und auch ihre Biosynthese wurde zunehmend erforscht. So wird der Gesamtprozess aller chemischen Stoffwechselvorgänge *in vivo*, d.h. die Synthese und der Abbau chemischer Verbindungen im Organismus, als *Metabolismus* bezeichnet. Dieser ist in einen Primär- und Sekundärstoffwechsel gegliedert. Als Primärmetaboliten werden die Naturstoffe bezeichnet, die essentiell für das Leben eines Organismus sind. Zu ihnen werden z.B. Kohlenhydrate, Proteine, Nukleinsäuren und Lipide gezählt. Die als Sekundärmetaboliten bezeichneten Naturstoffe, zu denen z.B. die Terpene, Steroide und Alkaloide zählen,

haben keine offensichtlich essentielle Funktion, sondern werden erst durch verschiedene Prozesse „aktiviert“ (z.B. Wachstum, Stresssituationen etc.). Der Übergang zwischen den beiden Naturstoffgruppen ist jedoch nicht immer völlig eindeutig.

Sekundäre Naturstoffe spielen in der chemischen Ökologie eine bedeutende Rolle. So ist das primäre Ziel der Lebewesen, sich gegenüber anderen Lebewesen zu behaupten, d.h. sich gegen mögliche Feinde zu verteidigen, einen Paarungspartner zu finden und bei der Nahrungsaufnahme im Vorteil zu sein. Motiviert durch diesen ständigen Konkurrenz- und Überlebenskampf haben sie ihre Stoffwechselvorgänge den Lebensräumen und -umständen angepasst. So gibt es unzählige Beispiele aus der Tier- und Pflanzenwelt, in denen Sekundärmetaboliten für intra- und interspezifischen Aktionen genutzt werden: zur sexuellen Anziehung von Artgenossen, zur Aggregation, als Alarmsignale oder zur Verteidigung gegenüber Feinden. Dabei werden die chemischen Verbindungen, die zur artspezifischen Kommunikation dienen, als *Pheromone* bezeichnet.^[2]

Die Aufklärung der Struktur, Biosynthese und Funktion dieser Naturstoffe führt zu einem besseren Verständnis der sich in der belebten Natur abspielenden Vorgänge und hat auch eine grosse Bedeutung für den Pflanzenschutz sowie für die medizinische Chemie bei der Gewinnung neuer Wirk- und Arzneistoffe.

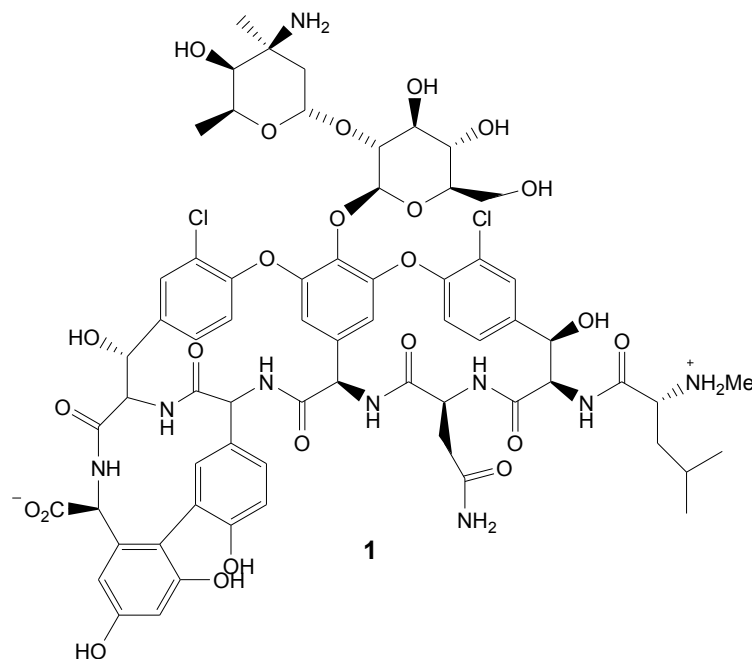
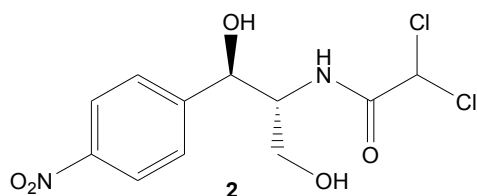
1.2 Organohalogenverbindungen in der Natur

Noch vor 30 Jahren waren nur etwa 200 natürliche Organohalogenverbindungen bekannt, davon 150 Organochlorverbindungen und 50 Organobromverbindungen.^[3] Das lag zum Teil am schlechten Ruf, den die Halogene und besonders das „Umweltgift“ Chlor aufgrund der verheerenden ökologischen Folgen, die durch industriell hergestellte Halogenverbindungen wie FCKW, DDT, Lindan, Dieldrin etc. verursacht wurden, inne hatten. Man konnte sich deswegen nicht vorstellen, dass die Natur Halogene und besonders das Element Chlor in ihren eigenen Produkten, den Naturstoffen, verwendet und das Gerücht hielt sich, dass in der Natur Chlor nur fest gebunden in Salzen vorkommt.^[4] Nachdem jedoch die Zahl der neu gefundenen halogenierten Naturstoffe immer weiter stieg und ausgeschlossen werden konnte, dass es sich dabei um Artefakte aus der Isolierung oder um selten auftretende Ausnahmen handelt, wuchs das Interesse an den natürlichen Organohalogenverbindungen, deren wichtige Rolle als medizinische Wirkstoffe schon früh

erkannt wurde.^[3] Als Beispiele seien das Glykopeptid-Antibiotikum Vancomycin (**1**), welches von dem Bakterium *Amycolatopsis orientalis* produziert wird und deren zwei Chloratome essentiell für die optimale biologische Aktivität sind, oder das Breitband-Antibiotikum Chloramphenicol (**2**), welches aus dem Bakterium *Streptomyces venezuelae* stammt.

Organohalogenverbindungen werden hauptsächlich von marinen Organismen wie Meeresalgen,

Schwämmen, Korallen, Mollusken und Bakterien produziert, sie sind aber auch in terrestrischen Lebewesen wie Pflanzen, Pilzen, Flechten, Bakterien und teilweise in Insekten, Tieren und beim Menschen vorzufinden.^[3]

Abb.1: Vancomycin (**1**)Abb.2: Chloramphenicol (**2**)

Aufgrund des technischen Fortschrittes wurde die Erkundung der Ozeane zunehmend möglich und neue analytische Methoden vereinfachten die Isolierung und Strukturaufklärung kleinster Substanzmengen, so dass die Anzahl bekannter

biogener halogener Naturstoffe inzwischen auf etwa 4500 angestiegen ist, wobei den Löwenanteil mit ca. 2300 chlorhaltige Verbindungen ausmachen, gefolgt von den ca. 2100 bromierten Naturstoffen, 120 Organoiod- und 30 Organofluorverbindungen.^[5] Die grössere Anzahl an chlorierten bzw. bromierten Metaboliten im Vergleich zu den iodierten bzw. fluorierten wird vermutlich durch die Bioverfügbarkeit der entsprechenden Halogenide innerhalb der Mikrolebensräume der marinen und terrestrischen Organismen wiedergespiegelt.^[6] Die halogenierten Naturstoffe weisen eine hohe strukturelle Vielfalt auf, die von einfachen Alkanen, Alkenen, Alkoholen, Ketonen über Terpene, Aminosäuren, Peptide bis hin zu Pyrrolen und Indolen reicht, wobei die Halogenatome an aliphatische oder olefinische Zentren oder an Aromaten oder Heterocyclen gebunden sein

können.^[6] Die Biohalogenierung erfolgt enzymatisch durch Haloperoxidasen oder Halogenasen, die die in der Biosphäre vorliegenden Halogenide Chlorid, Bromid und Iodid zu Elektrophilen der Form „X⁺“ oder zu Halogenradikalen oxidieren, so dass diese in entsprechenden Reaktionsmechanismen in unterschiedliche Molekülstrukturen eingebunden werden können. Die Biohalogenierung mit Fluorid erfolgt vermutlich in nucleophil ablaufenden Substitutionen, da der Energieaufwand zu hoch wäre, dieses Ion zu oxidieren. Auch das könnte mit ein Grund sein, warum fluoridierte Naturstoffe so rar sind.

[3],[4],[6],[7],[8],[9]

Die Funktion der halogenierten Sekundärmetaboliten reicht von einer hormonell-regulatorischen, z.B. als Pflanzenwachstumshormone, bis hin zu einem Einsatz zur chemischen Verteidigung, z.B. als Gifte und Abschreckmittel zum Schutz vor (Fress-) Feinden.^{[4],[10]}

Eine strukturelle Besonderheit, die selten in halogenierten Naturstoffen vorzufinden ist, stellt die Trichlormethylgruppe dar. Die Meeresalge *Asparagopsis taxiformis* produziert z.B. Hexachlorpropanon^[11] (**3**), einige Arten von *Dysidea herbacea*, einem marinen Schwamm, enthalten weitaus komplexer aufgebaute Molekülstrukturen, die eine Trichlormethylgruppe tragen, wie das Dysidin (**4**) und das Dysidenin^[10] (**5**) oder die Säure **6** und weitere verwandte Strukturen, die abhängig von der geographischen Lage, in der *Dysidea herbacea* gefunden wurde, variieren (Abb.4).^[12]

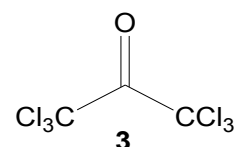


Abb.3: Hexachlorpropanon (**3**) aus *Asparagopsis taxiformis*^[11]

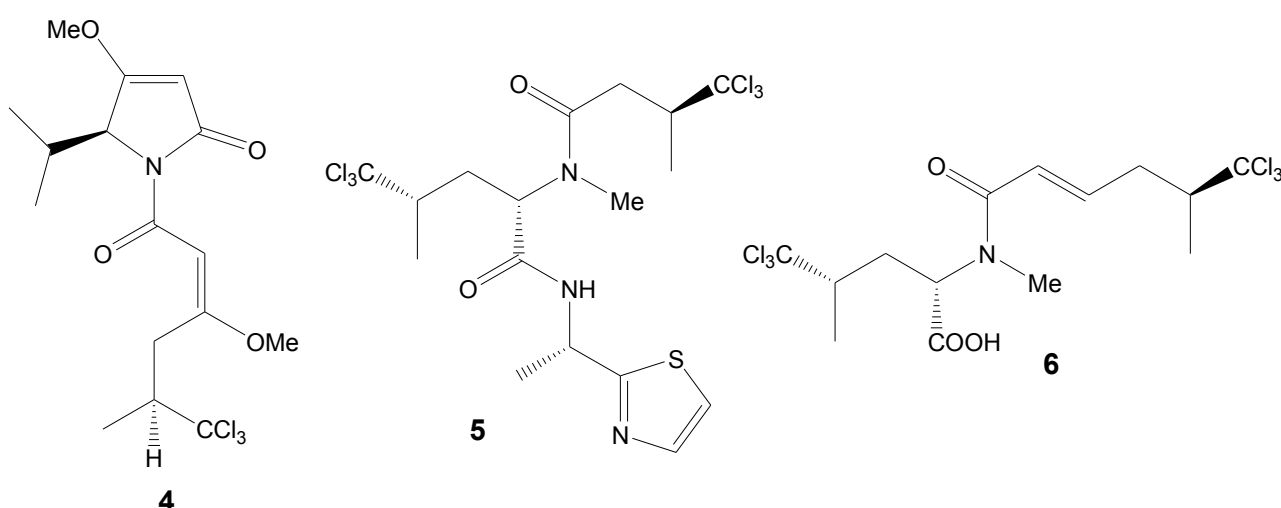


Abb.4: Trichlormethyl-halogenierte Metaboliten aus *Dysidea herbacea*^{[10],[12]}

Ein weiterer, im Jahre 1996 entdeckter trichlormethylhalogener Metabolit ist das Barbamid (**7**), welches aus dem Cyanobakterium *Lyngbya majuscula* stammt.^[13]

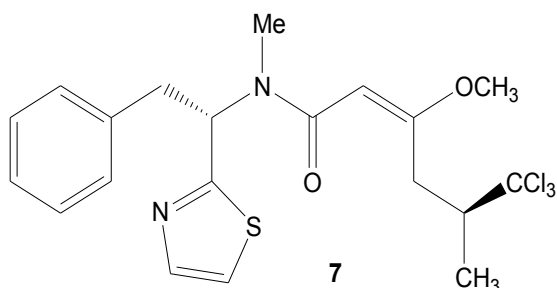


Abb.5: Barbamid (**7**) aus *Lyngbya majuscula*^[13]

Schon vor seiner Entdeckung wurde postuliert, dass die in den Schwämmen gefundenen Dysidenine durch Cyanobakterien, die mit diesen eng assoziiert sind, biosynthetisiert werden.^{[14],[15]} Die Entdeckung von **7** konnte diese Vermutung bestätigen.

Das Interesse an den trichlormethylhalogenierten Naturstoffen hing auch mit dem Wunsch zusammen, diese strukturelle Eigenheit anhand von Biohalogenierungsmechanismen zu erklären, da bisher nur Biohalogenierungen mit Elektrophilen der Art „X⁺“ durch Haloperoxidasen bekannt waren und dieser Reaktionsweg im vorliegenden Fall nicht in Frage kam. Untersuchungen haben ergeben, dass die Trichlormethylgruppe ihren Ursprung im 5,5,5-Trichlorleucin hat, welches einen Vorläufer in dem Biosynthesemechanismus des Barbamids (**7**) darstellt. Das trichlormethylierte Leucin wird dabei vermutlich auf radikalischem Wege durch Chlorierung der pro-S Methylgruppe im Leucin oder eines Leucin-Derivats gebildet.^{[9],[16],[17]}

Eine weitere, ebenfalls selten auftretende strukturelle Besonderheit stellt die Dichlormethylengruppe dar. So wurde in der Meeresalge *Asparagopsis taxiformis* die dichlorierte Acrylsäure **8** gefunden, wobei nicht gänzlich geklärt ist, ob es sich um eine 1,1- oder 1,2 -dichlorierte Doppelbindung handelt (Abb.6).^[18]

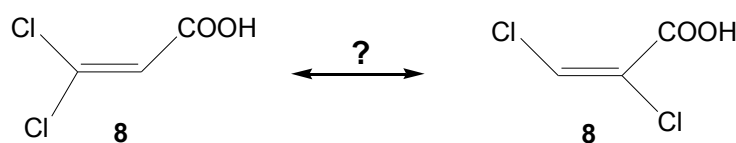


Abb.6: Dichlorierte Acrylsäure **8** aus *Asparagopsis taxiformis*^[18]

In einem Meeresschwamm der Art *Dysidea chlorea* wurde das neue Diketopiperazin Dysamid J (**9**) gefunden, welches neben einer Trichlormethylgruppe auch eine Dichlormethyleneinheit trägt.^[19] Aus der Pflanzenart *Corydalis koidzumiana* wurde das neuartige dichlorierte Alkaloid Chingazumianin (**10**) isoliert, jedoch ist noch nicht völlig geklärt, ob es sich dabei nicht um ein Artefakt aus der Isolierung handelt (Abb.7).^[20]

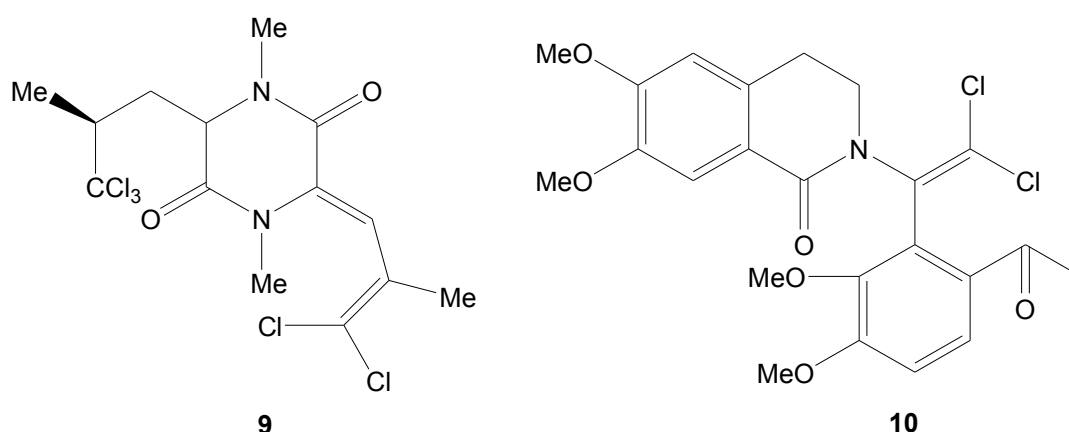


Abb.7: Dysamid J (**9**) aus *Dysidea chlorea*^[19] und Chingazumianin (**10**) aus *Corydalis koidzumiana*^[20]

Trotz dessen, dass es sich bei den natürlichen Organohalogenverbindungen im Vergleich zu den halogenfreien Naturstoffen nur um eine „Randgruppe“ handelt, wird das Interesse an diesen Verbindungen stetig wachsen. Getrieben wird diese Aufmerksamkeit zum einen durch den „Wirkstoffaspekt“, da viele besonders der chlorhaltigen Naturstoffe in biologischen Tests Aktivität gegen Viren, Bakterien und Pilze, aber auch gegen höhere Organismen wie z.B. Insekten zeigen und zum anderen durch den „Depotaspekt“, da es natürliche Abbauewege für diese Verbindungen geben muss, die ihre Ansammlung zu Lagerstätten in der Natur verhindern. Das Verständnis dieser Abbaumechanismen könnte für die industriell produzierten Chlorverbindungen von grösster Bedeutung sein und ihre schädigende Wirkung im Ökosystem vermindern oder gar verhindern.^[4]

1.3 Collembolen (*Ceratophysella sigillata*)

Die Collembolen (deut.: Springschwänze) sind die auf der Erde am weitesten verbreiteten Arthropoden, deren Lebensraum sich von der Meeresküste bis in die höchsten Bergspitzen erstreckt und die sogar in Regionen mit klimatisch sehr extremen Bedingungen wie der Antarktis vorzufinden sind. Sie spielen eine wichtige Rolle im Ökosystem, da sie nicht unwesentlich an der Zersetzung organischer Abfälle beteiligt sind. Zudem bilden die Collembolen als Beute einen Teil der Nahrungskette. Einige Arten ernähren sich aber auch von lebenden Pflanzen und gelten daher als Schädlinge für die Landwirtschaft. Weltweit sind inzwischen ca. 7000 Arten bekannt, ihre tatsächliche Zahl wird aber auf ein Vielfaches dessen geschätzt. Ihren Namen verdanken die Collembolen

der Sprunggabel (lat.: *furca*), die sich auf der Unterseite ihres Körpers befindet. Mit ihrer Hilfe sind sie in der Lage, grosse Strecken, bezogen auf ihre Körpergrösse, zu überspringen. Bei einigen Arten kann die *furca* auch weniger stark ausgebildet sein oder gar ganz fehlen. Ihre exakte Einordnung innerhalb der *Arthropoda* ist noch nicht ganz geklärt. Sie werden zu den *Hexapoda* gezählt, die sich wiederum in die *Insecta* und *Entognatha* gliedern, wobei die Collembolen zu den letzteren gezählt werden. Dieses widerspricht einer Einordnung im klassischen Sinne, die sie als Insekten einstufte. Andere Untersuchungen ordnen die Springschwänze dagegen statt bei den *Hexapoda* bei den *Crustacea* ein. Diese Systematik befindet sich jedoch in einem ständigen Wandel. Die Collembolen werden in drei Unterordnungen gegliedert, die anhand ihres Körperbaus unterschieden werden: *Arthropleona*, *Symphypleona* und seltener in die *Neelipleona*. Die *Arthropleona* besitzen einen gestreckten, gut gegliederten Körper während die *Symphypleona* und *Neelipleona* eher kugelförmig aufgebaut sind. Die *Arthropleona* werden noch in weitere Unterordnungen aufgeteilt, u.a. in die *Poduromorpha*, die sich wiederum in sechs Familien gliedern. Eine davon bilden die *Hypogastruridae*, zu denen die Art *Ceratophysella sigillata* gehört.^{[21],[22],[23],[24]} Diese ist auch unter dem Namen Schneefloh bekannt, da sie nur während einer kurzen Zeitspanne in den Wintermonaten zur Nahrungsaufnahme an die Oberfläche tritt und sonst im Boden lebt. *Ceratophysella sigillata* erreicht eine Körpergrösse von ca. 1.2 mm und ist hauptsächlich in Wäldern des Alpenraums verbreitet sowie auch in Nordamerika.^{[25],[26]} Während eines Jahres durchläuft sie vier Entwicklungsstadien, nämlich A und B, die einander sehr ähnlich sind und nur während dieser Stadien tritt *Ceratophysella sigillata* an die Erdoberfläche (Dezember / Januar und Februar / März). In den Stadien



Abb.8: Massenaufreten von *Ceratophysella sigillata*^[32]

C und E befinden sich die Tiere unter der Erdoberfläche und halten eine Art „Sommerschlaaf“, sind also inaktiv, oder durchlaufen eine Entwicklungsphase. Während ihrer oberflächenaktiven Perioden sind sie immer nur in grossen Ansammlungen anzutreffen; diese „Kolonien“ bestehen aus Hunderten von Millionen Collembolen, die sich

zielgerichtet, meistens durch Sprünge, fortbewegen und auf ihrem Weg die von ihnen benötigte Nahrung aufnehmen. Dabei sind sie sogar in der Lage an Baumstämmen hochzuklettern.^{[27],[28],[29]} Gegenstand derzeitiger Untersuchungen ist die chemische Kommunikation in *Ceratophysella sigillata*, da schon seit längerem die intraspezifische und interspezifische Verständigung von Insekten durch Pheromone bekannt ist.^[30] Bei *Ceratophysella sigillata* konnte beobachtet werden, dass sie bei Gefahr, wie z.B. Reizung oder Tod, einen stark aromatisch riechenden Geruch aussendet.^{[27],[30]} Es muss sich dabei um ein Alarmpheromon handeln, da sich die Artgenossen daraufhin entweder mit der *furca* aus der Gefahrensituation katapultieren oder diese zielgerichtet krabbelnd verlassen.^[30] Bereits von einigen anderen Collembolenarten, bei denen die *furca* zurückgebildet ist, ist bekannt, dass sie chemische Wehrsubstanzen einsetzen, um sich gegen Feinde zu verteidigen.^[31]

Für das Verständnis der chemischen Kommunikation von *Ceratophysella sigillata* ist es unabdingbar, die Strukturen der von ihr produzierten Substanzen aufzuklären, um so ihre Funktion zu ermitteln.

1.4 Sigillin

Im Arbeitskreis *Schulz* wurden von *Brasse* die Methylacetatextrakte von *Ceratophysella sigillata* mittels GC-MS untersucht.^[33] Dabei wurden unterschiedliche chlorhaltige Verbindungen, die miteinander verwandt sind, gefunden. Nachdem ausgeschlossen werden konnte, dass es sich dabei um Artefakte aus der Isolierung handelt (Lösungsmittel, Filterpapier etc.), wurden die Extrakte mittels HPLC an einer semipolaren CN-Phase mit Hexan / i-Propanol getrennt. Auf diese Weise konnte ca. 1 mg der Hauptkomponente in reiner Form gewonnen und einer weiteren Charakterisierung unterzogen werden. Aus GC-MS-, HR-MS-, GC-FTIR- und extensiven NMR-spektroskopischen Experimenten (¹H-NMR, ¹³C-NMR, DEPT, ¹H,¹H-COSY, ¹H,¹H-COSY-long range, ¹H,¹H-NOESY, ¹H,¹³C-HMBC und ¹H,¹³C-HSQC) konnten mehrere Strukturvorschläge **11** bis **14** für die Hauptkomponente aufgestellt werden (Abb.9). Es handelt sich dabei um einen neuartigen pentachlorierten bicyclischen Naturstoff, wobei sich je nach Anordnung der dichlorierten Doppelbindung ein zum Trichlormethylactonring *trans*-verknüpfter Hexa- bzw. Heptacyclus ergibt. Die Kopplungen in den ¹H,¹³C-HMBC-

Spektren liefern keine eindeutige Aussage darüber, ob die Doppelbindung exo- oder endocyclisch angeordnet ist. Zudem besteht für die Acetatgruppe die Möglichkeit sowohl axial als auch äquatorial zu stehen.

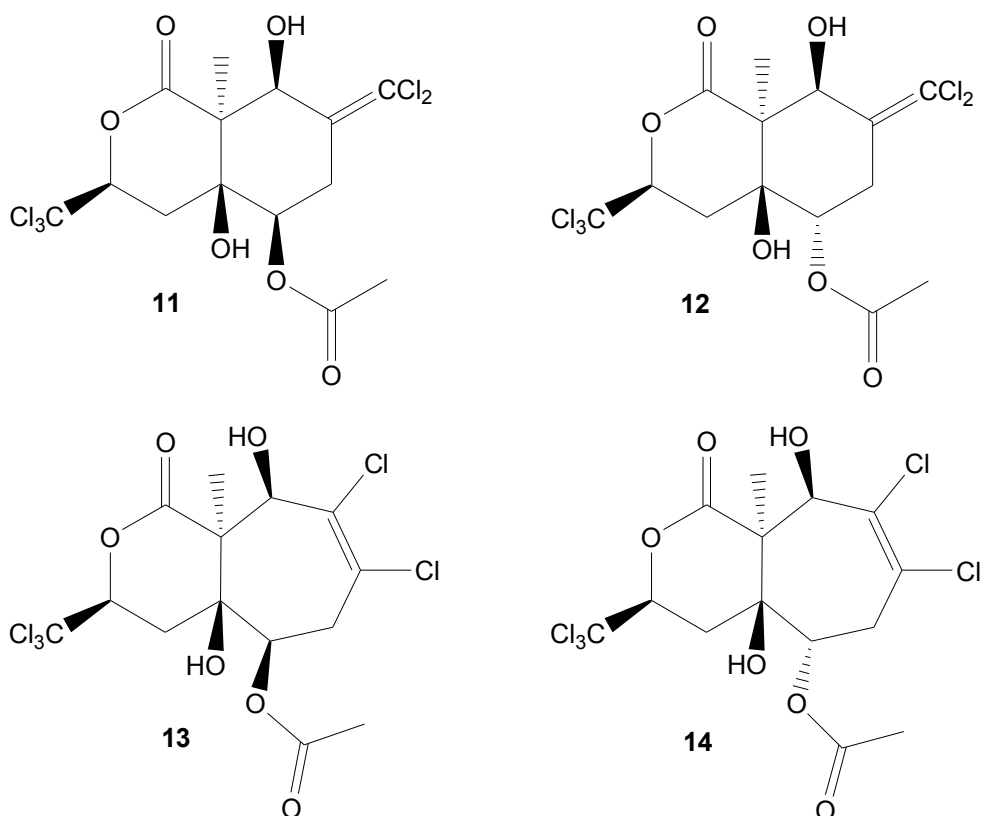


Abb.9: Strukturvorschläge für den pentachlorierten Naturstoff aus *Ceratophysella sigillata* (relative Konfiguration)^[33]

Die experimentell erhaltenen Daten wurden mit den Ergebnissen, die aus quantenchemischen Berechnungen (Hybrid-Dichte Funktional Methode, B3LYP) der NMR-und IR-Spektren für die einzelnen Strukturvorschläge erhalten wurden, verglichen. Anhand der Gegenüberstellung der theoretischen und experimentell ermittelten Schwingungsspektren konnten die Strukturvorschläge **12** und **14** mit axial stehendem Acetatrest eliminiert werden. Die Differenzierung zwischen dem Sechsring mit exocyclischer 1,1-dichlorierter Doppelbindung und dem Siebenring mit endocyclischer 1,2-dichlorierter Doppelbindung gestaltet sich dabei weitaus schwieriger. Beim Vergleich der berechneten Schwingungswerte für die Doppelbindung als auch der Gesamtspektren liefert Strukturvorschlag **11** mit exocyclischer Doppelbindung die geringsten Abweichungen von den experimentell ermittelten Werten. Dieser Befund widerspricht eher

dem Ergebniss, dass aus dem Vergleich von experimentell erhaltenen und theoretisch berechneten Kernresonanzspektren erhalten wurde, wonach Strukturvorschlag **14** die geringste Abweichung im ^1H -NMR als auch ^{13}C -NMR aufweist (sowohl in Dichlormethan- d_2 als auch Benzol- d_6). Schaut man sich dagegen nur die Protonensignale in Benzol- d_6 an, so liefert Strukturvorschlag **12** die geringste Abweichung von der Theorie, gefolgt von **11**. Da bei den Kernresonanzspektren Lösungsmittelleffekte zu berücksichtigen sind, diese aber beim IR-Spektrum entfallen, weil zum Vergleich ein Gasphasen-Schwingungsspektrum herangezogen wurde, ist die Aussagekraft hier grösser. Aufgrund dieser Ergebnisse und zusätzlich gewonnener Erkenntnisse aus Datenbank-basierten Knowledge-Systemen (COCON) wird nach *Brasse*^[33] für das unbekannte bicyclische Pentachlorlacton, welches den Trivialnamen Sigillin erhielt, als wahrscheinlichste Struktur das 6,6-Ringsystem mit exocyclischer Dichlormethyleneinheit und äquatorial stehendem Acetatrest postuliert (Abb.10).

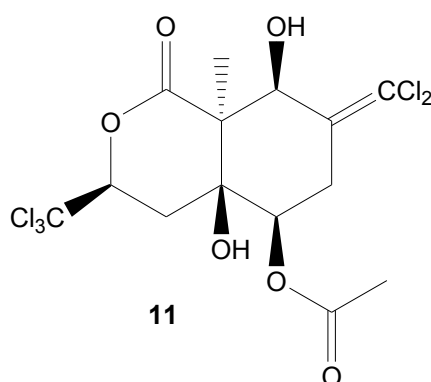


Abb.10: Wahrscheinlichste Struktur für Sigillin nach *Brasse* (relative Konfiguration)^[33]

Erst durch eine chemische Korrelation wäre eine Aussage über die exakte Lage der Doppelbindung im Sigillin möglich und nur auf diese Weise könnte die Alternativstruktur mit endocyclischer 1,2-dichlorierter Doppelbindung ausgeschlossen werden.

Dieses neuartige pentachlorierte Lacton zieht in vielerlei Hinsicht die Aufmerksamkeit auf sich. Zum einen sind derartige hochchlorierte Polyketide in der Natur bisher unbekannt und es wäre interessant, die biologische Aktivität dieser Verbindung näher zu untersuchen. Da die Gewinnung aus natürlichen Quellen aufgrund der geringen Substanzmengen ausscheidet, ist ein synthetischer Zugang essentiell. Zum anderen stellt das Molekül an die Synthese einen hohen Anspruch, da die Chemie von Organochlorverbindungen, die eine Trichlormethylgruppe tragen, bisher weitestgehend

unbekannt ist. Zudem sind sicherlich der Aufbau eines solchen Bicyclus mit fünf vorhandenen Stereozentren und der 1,1-dichlorierten bzw. gegebenenfalls der 1,2-dichlorierten Doppelbindung eine reizvolle Herausforderung für den Synthesechemiker.

2. Themenstellung

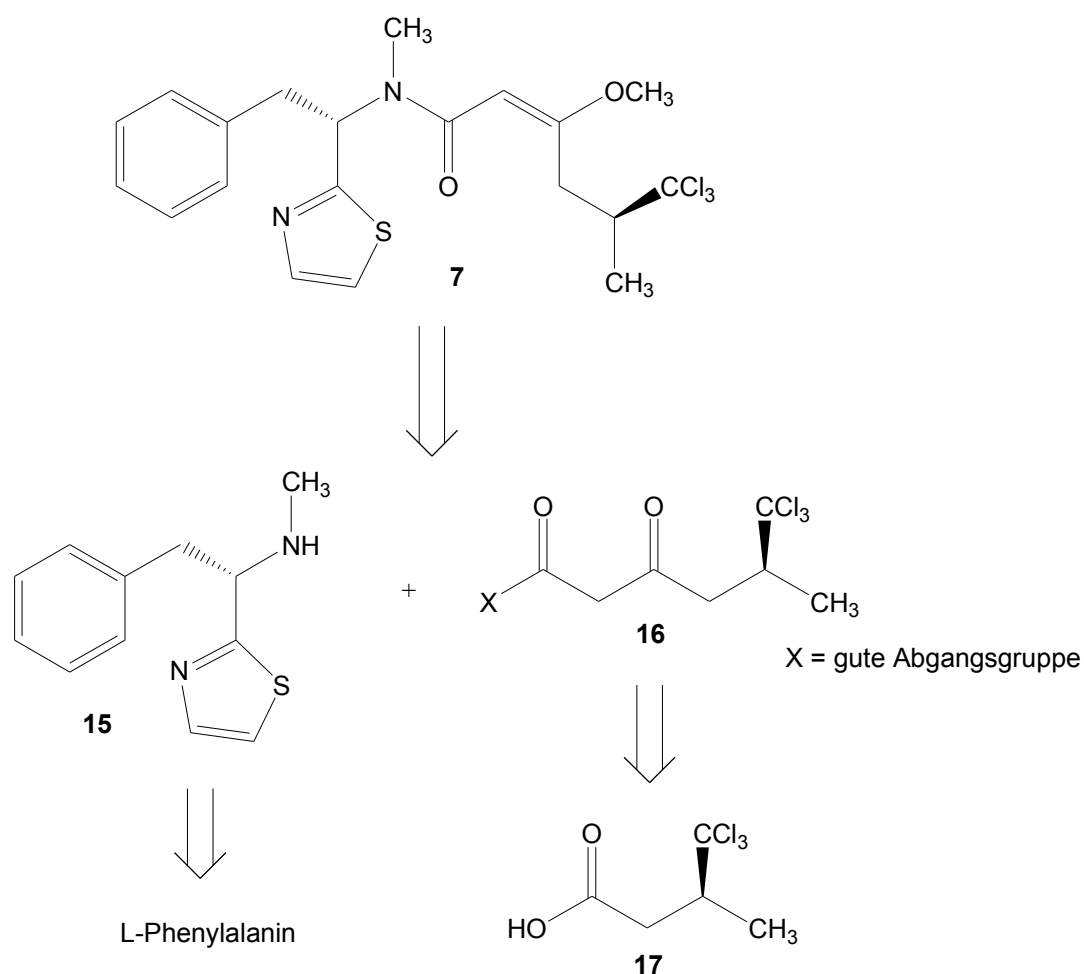
Ziel der vorliegenden Arbeit war es, anhand von Schlüsselreaktionen Grundlagen für die Synthese des Sigillins zu legen. Da die Struktur noch nicht exakt geklärt ist, d.h. ungewiss ist, ob es sich um ein 6,6-Ringsystem mit exocyclischer Dichlormethyleneinheit oder um ein 6,7-Ringsystem mit endocyclischer 1,2-dichlorierter Doppelbindung handelt, sollten mögliche Synthesewege für beide Systeme erforscht werden. Im Mittelpunkt sollte dabei die Darstellung und Funktionalisierung von Organochlorverbindungen, im speziellen von trichlormethylsubstituierten Verbindungen wie z.B. ungesättigten trichlormethylsubstituierten δ -Lactonen stehen, die als retrosynthetische Schlüsselbausteine auf dem Weg zum Sigillin dienen könnten. Da die Chemie von Organochlorverbindungen bisher weitestgehend unbekannt ist, können die anhand dieser Arbeit gewonnen Erkenntnisse wertvolle Hinweise im Bezug auf die Totalsynthese des Sigillins geben und synthetisierte Zwischenverbindungen durch ihre spektroskopischen Daten zur Strukturaufklärung beitragen.

3. Synthesepplan

Im ersten Teil dieses Abschnitts befasst sich die vorliegende Arbeit mit dem Synthesepplan für die Darstellung der Modellverbindungen, die einen möglichen Syntheseweg für einen Siebenring mit endocyclischer 1,2-dichlorierter Doppelbindung mittels Metathese von Vinylchloriden aufzeigen und so zur Darstellung des 6,7-Ringsystems des Naturstoffs führen sollte.

Im zweiten Abschnitt wird eine Möglichkeit für die Synthese einer Sechsringsmodellverbindung mit exocyclischer 1,1-dichlorierter Doppelbindung beschrieben und ein möglicher Syntheseweg für das 6,6-Ringsystem des Naturstoffs vorgeschlagen. Anhand des Vergleichs der ^{13}C -NMR-Daten für die dichlorsubstituierten Doppelbindungen in den Modellverbindungen mit den Strukturvorschlägen **11** und **13** soll im Vorfeld eine Aussage über die Lage der Doppelbindung im Naturstoff möglich sein.

Wie bereits erwähnt, handelt es sich beim Sigillin um einen neuartigen Naturstoff, der sich durch zwei strukturelle Besonderheiten, nämlich eine Trichlormethylgruppe als auch eine Dichlormethyleneinheit bzw. eine 1,2-dichlorierte Doppelbindung auszeichnet. In der Literatur sind Synthesen solcher Verbindungen nicht bekannt. *Nguyen et al.* haben im Jahr 2001 die erste Totalsynthese des trichlormethylhalogenierten Metaboliten Barbamid (**7**), der im Cyanobakterium *Lyngbya majuscula* gefunden wurde, veröffentlicht.^[34] Die retrosynthetische Analyse liefert durch Bruch der Amidbindung zwei Fragmente. Einmal (S)-N-methyldolaphenin (**15**), welches auf L-Phenylalanin zurückführbar ist und zum anderen das trichlormethylierte Diketon **16**, welches aus (S)-3-Trichlormethylbutansäure (**17**) synthetisiert werden kann (Abb.11). Die Einführung des Trichlormethylsubstituenten gestaltete sich dabei nicht ganz einfach. Die Darstellung der Säure **17** durch konjugierte Addition eines Trichlormethyl-Anions, generiert aus Methylmagnesiumchlorid^[35] oder Trichlormethylithium^[36] an Crotonylderivate wie z.B. N-Crotonylcamphersultam, lieferte nur sehr schlechte Ausbeuten. Daher wurde Trichlormethylbutansäure zuerst in racemischer Form via radikalischer Addition von Bromtrichlormethan an Crotonsäure und anschliessender Behandlung der resultierenden α -Bromsäure mit Zink dargestellt. Nachfolgende Racematspaltung des (4R,5S)-4-Methyl-5-phenyl-2-oxazolidinonderivats der racemischen Säure lieferte das gewünschte Enantiomer **17**. Die Synthese der Bausteine **15** und **16** bereitete keine weiteren Schwierigkeiten, so dass diese miteinander

Abb.11: Retrosynthetische Analyse von Barbamid (**7**)^[34]

gekuppelt, ein Barbamid-Derivat lieferten, welches durch anschließende Behandlung mit Natriumhydrid und Dimethylsulfat in Anwesenheit von HMPA eine 1:1 Mischung zweier Epimere an C-7 von **7**, die durch die HPLC getrennt werden konnten, lieferte.

In den retrosynthetischen Analysen und in den durchgeführten Synthesen für den Aufbau des Sigillin-Gerüsts wurden nur solche Verbindungen berücksichtigt, die aus kommerziell erhältlichen, den Trichlormethylsubstituenten bereits enthaltenen Vorläufern, dargestellt werden können. Die Anzahl dieser kommerziell erhältlichen Verbindungen ist jedoch stark begrenzt.

3.1 Synthesepplan für das 6,7-Grundgerüst des Sigillins

Wie bereits in Kapitel 1.4 beschrieben, ist nicht ganz geklärt, ob es sich bei der Struktur des Sigillins um ein 6,7-Ringsystem oder ein 6,6-Ringsystem handelt. Daher gibt es auch zwei verschiedene Ansätze für den Zugang zu den beiden Strukturvorschlägen **11** und **13**. Als erstes sollte deswegen das vereinfachte Derivat **18** dargestellt werden, das eine endocyclische 1,2-dichlorierte Doppelbindung enthält (Abb.12).

Der Schlüsselschritt dieser Syntheseroute ist die Metathese des Chloralkenvorläufers **19**, der sich wiederum aus dem Dialkin **20** durch HCl-Anlagerung darstellen lassen sollte. Eventuell muss dabei die freie OH-Gruppe geschützt werden. Eine α -Alkylierung zur Lactongruppe mit Propargylaldehyd von **21** sollte Verbindung **20** liefern. **21** sollte wiederum in einer Michael-Addition an das ungesättigte Trichlormethylacton **22** zugänglich sein.

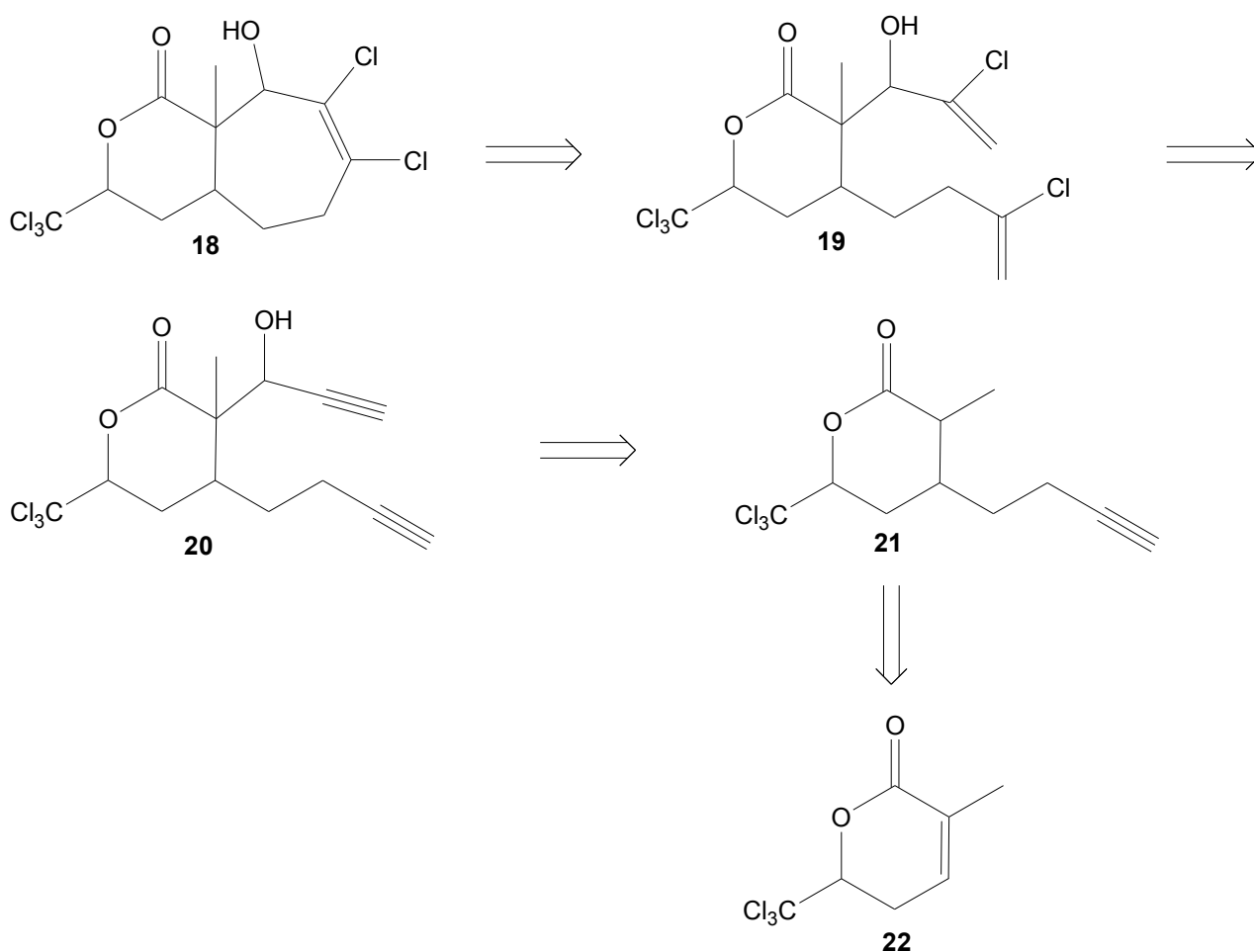


Abb.12: Retrosynthese des vereinfachten Sigillin-Derivats **18**

Allein schon diese recht kurze Syntheseroute für das vereinfachte Derivat **18** beinhaltet entscheidende Synthesemethoden als Schlüsselschritte, die genauer untersucht werden müssen. Es handelt sich dabei zum einen um die Michael-Addition an Trichlormethyl-lactone in der Art von Verbindung **22**, die bereits während der Diplomarbeit in enantiomerenreiner Form synthetisiert wurden, aber bisher nur teilweise auf ihre Michael-Akzeptorfähigkeit hin untersucht worden sind^[37], und zum anderen, um die Ringschlussmetathese von Vinylchloriden, die bisher ebenfalls in der Literatur nicht bekannt ist. Da aber aktivierte Grubbs-Katalysatoren bereits mit Erfolg bei der Metathese stark elektronenziehender Acrylate^{[38],[39]} und auch bei Alkenen, die nur eine chlosubstituierte Doppelbindung enthalten^[40], angewendet wurden, ist dieser Syntheseweg erfolgversprechend. Die erfolgreiche Synthese des Derivats **18** sollte wertvolle Informationen im Bezug auf Spektroskopie und Chemie dieser und der Zwischenverbindungen liefern und so einen Hinweis zur tatsächlichen Struktur des Naturstoffs geben. Bevor diese Syntheseroute in Angriff genommen werden kann, soll anhand von Vorversuchen mit Modellverbindungen in der Art von **23**, die zu diesem Zweck dargestellt werden müssen, die Ringschlussmetathese von Vinylchloriden näher untersucht werden (Abb.13).

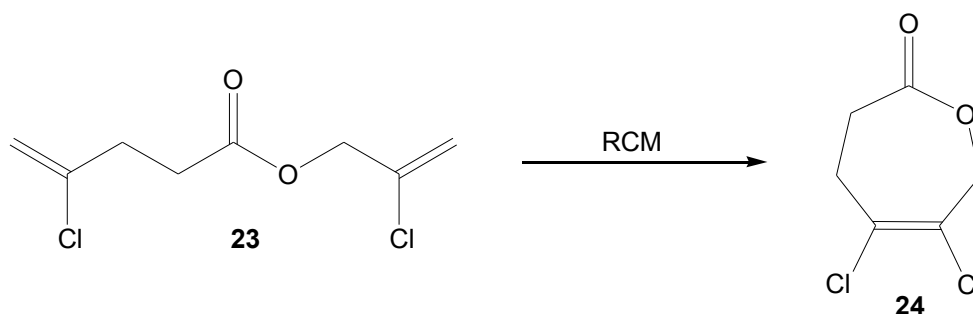


Abb.13: Ringschlussmetathese von Modellverbindungen

Bei einem erfolgreichen Verlauf der Vorversuche, könnte dann ein komplexerer Weg für die Synthese von Strukturvorschlag **13** eingeschlagen werden (Abb.14).

Ausgehend von dem bereits während der Diplomarbeit synthetisierten Hydroxyketoester^[37] **25** ergibt sich durch Cyclisierung das Ketolacton **26**. Dieses kann nach erfolgter Deprotonierung mit TMS-geschütztem Propionaldehyd zu Verbindung **27** umgesetzt werden. Die Ketogruppe in **27** ist nun nicht mehr enolisierbar und sollte mit Vinylmagnesiumbromid in einen Allylalkohol überführbar sein. Dieser kann nach Einführung einer Schutzgruppe epoxidiert werden. Das Epoxid wird im nächsten Schritt

mit Ethynyllithium geöffnet und die freigesetzte OH-Gruppe acetyliert. Die Chlorierung der Dreifachbindungen liefert das entsprechende Dichloralken, welches dann nach erfolgter Ringschlussmetathese und Entschützung die gewünschte Zielverbindung **31** liefern sollte.

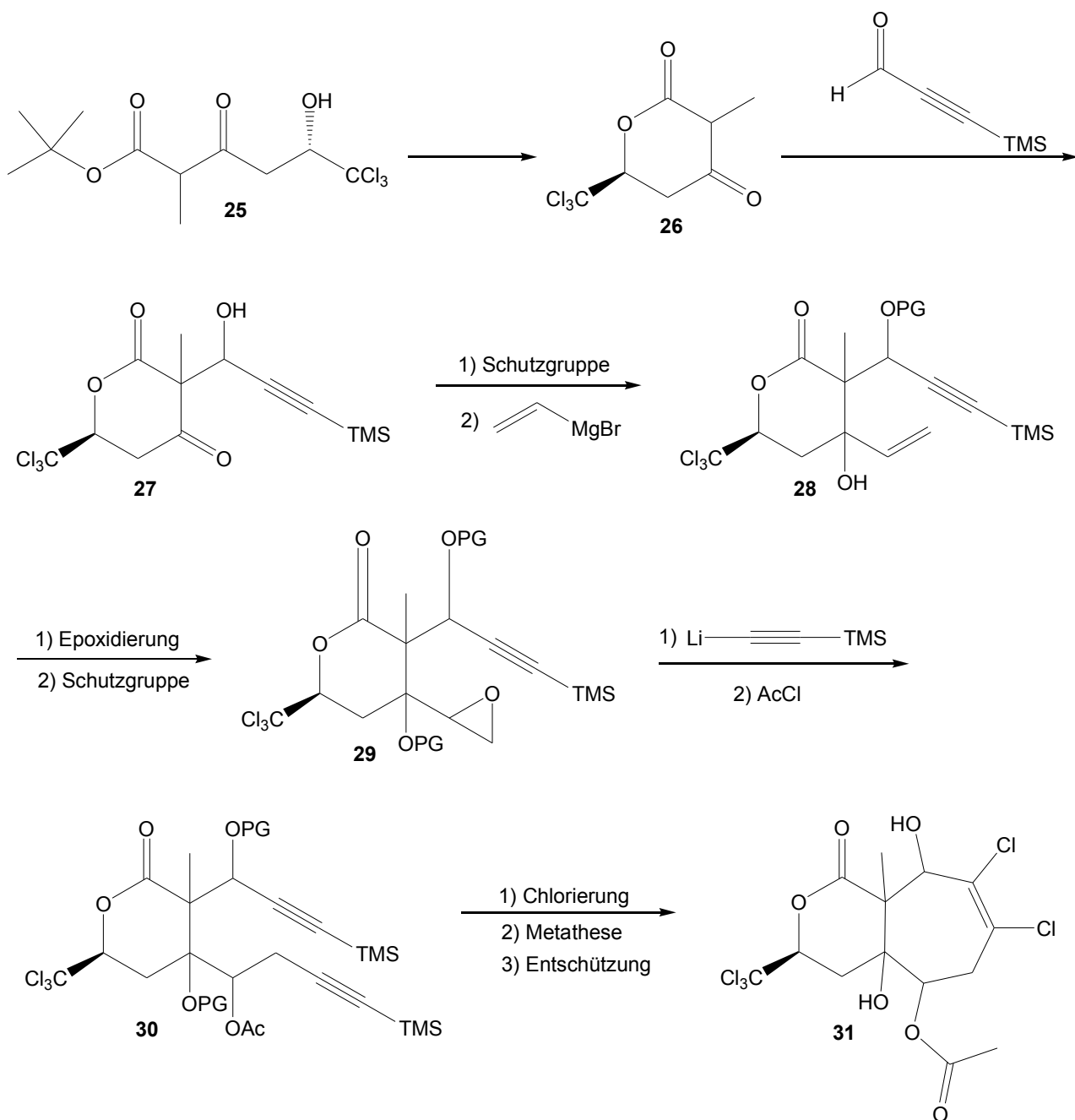


Abb.14: Syntheseplan für das 6,7-Ringsystem des Sigillins

3.2 Syntheseplan für das 6,6-Grundgerüst des Sigillins

Auch der Syntheseplan für das 6,6-Grundgerüst des Sigillins geht von dem ungesättigten Lacton **22** als Synthesebaustein aus (Abb.15). Es sollte in einer Diels-Alder-Reaktion mit dem Butadien **32**, welches in 1,4-Position TBDMS- oder Acetat-substituiert sein könnte, das *cis*-verknüpfte Addukt **33** ergeben. Dieses kann durch Epoxidierung in **34** überführt werden und mit einer Lewis-Säure in die beiden Ketone **35** und **36** umgelagert werden.

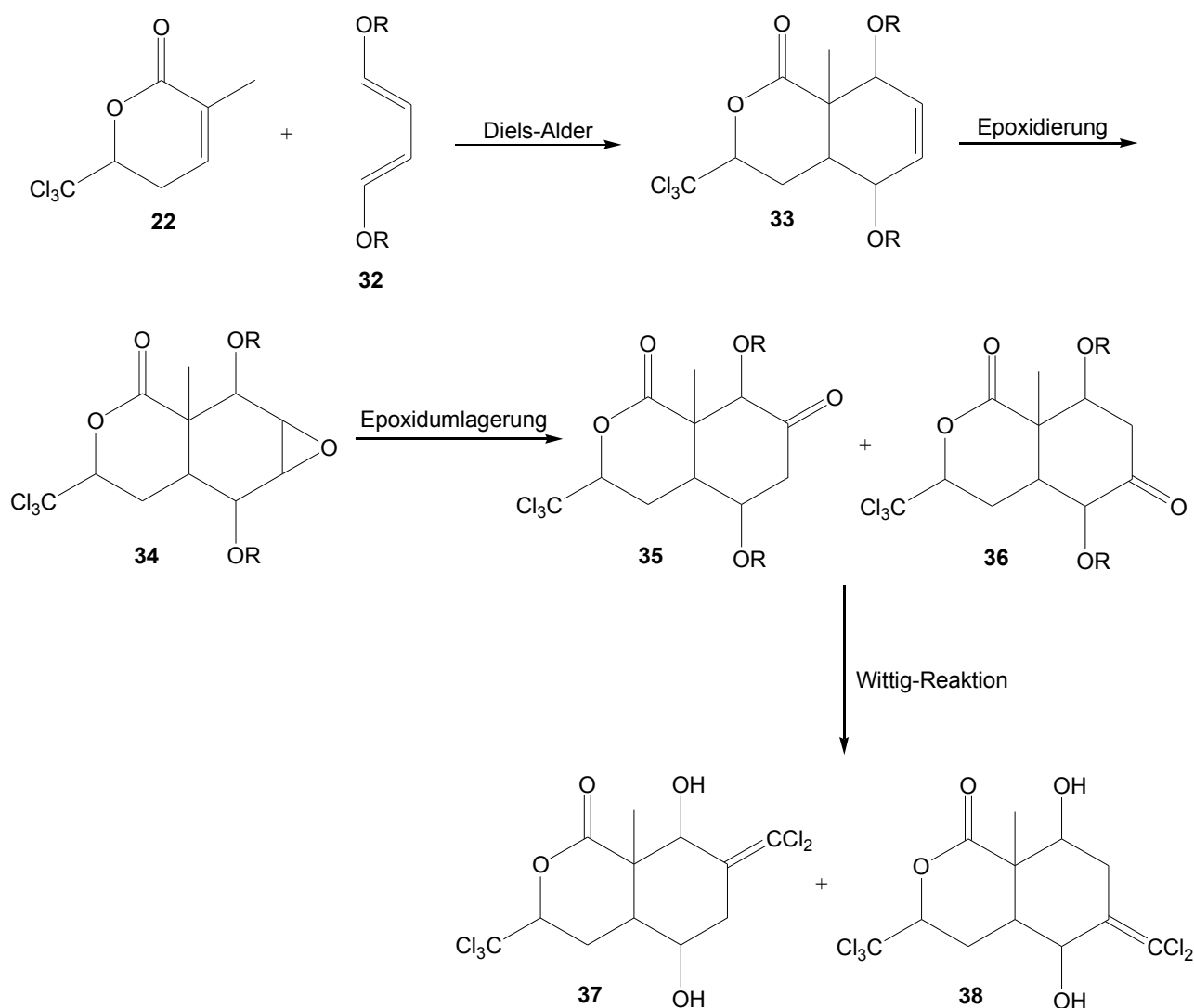


Abb.15: Syntheseplan für die Sigillin-Derivate **37** und **38**

Anschliessend sollte die Einführung der 1,1-Dichlormethyleneinheit durch eine Wittig-Reaktion möglich sein. Die Abspaltung der Schutzgruppen liefert dann die beiden

pentachlorierten Verbindungen **37** und **38**, deren spektroskopische Daten wertvolle Informationen zur Struktur des Naturstoffs geben könnten. Es fehlen ihnen aber im Vergleich zum Sigillin die tertiäre Hydroxygruppe und ein Acetatrest.

Zwei wichtige Schlüsselreaktionen sind in diesem Synthesepplan zum einen die Diels-Alder-Reaktion mit einem ungesättigten Trichlormethylacton, die in der Literatur nicht bekannt ist und zum anderen die Einführung einer Dichlormethyleinheit, die jedoch in Wittig^[41] -oder Tebbe-analogen^[42] Prozessen bereits beschrieben wurde. Eine geeignete Methode könnte dabei auch im Vorfeld anhand einer Modellverbindung untersucht werden.

Die stereochemischen Aspekte wurden in allen vorgeschlagen Synthesepplänen vernachlässigt, da bisher nur die relative Konfiguration des Naturstoffes geklärt ist. Die während der Synthesen auftretenden Diastereomere sollten aber über ihre massenspektrometrischen und spektroskopischen Daten zur Strukturaufklärung des Sigillins wesentlich beitragen.

Falls die Voruntersuchungen der Derivate ergeben, dass es sich beim Sigillin um das 6,6-Molekülgerüst mit exocyclischer Dichlormethyleinheit handelt, könnte die Totalsynthese des Naturstoffs angestrebt werden (Abb.16). Ausgehend von dem Hydroxyketoester **25** wird das Ketolacton **26** erhalten. Dieses kann unter chiraler Palladiumkatalyse nach *Trost*^[43] mit Allenylbenzylether zu dem dargestellten Stereoisomer **39** umgesetzt werden. Als nächstes folgt die Addition einer Allylgruppe an die Ketogruppe. Dazu müssten vermutlich einige metallorganische Reagenzien ausprobiert werden, um eine nucleophile Addition an die Trichlormethylgruppe auszuschliessen. Ein Angriff von der weniger gehinderten Seite sollte das dargestellte Stereoisomer **40** liefern. Nun könnte der zweite Ring durch Metathese aufgebaut werden. Epoxidierung und Epoxidumlagerung liefern eine Mischung der beiden Ketone **43** und **44**, die getrennt werden müssten. Die Hydroxygruppe von **43** könnte anschliessend nach erfolgter Aktivierung eliminiert werden, jedoch ist die Regioselektivität mit der die Reaktion verläuft, problematisch. Als nächstes könnte die Ketofunktion in eine Dichlormethyleinheit überführt werden und so die pentachlorierte Verbindung **46** liefern. Diese könnte zum geschützten Triol **47** dihydroxyliert werden. Acetylierung der sekundären Alkoholfunktion und Abspaltung der Benzylschutzgruppe liefert schliesslich Sigillin **48** in der dargestellten Konfiguration. Diese könnte Aufschluss über die absolute Konfiguration des Naturstoffs geben.

3. Syntheseplan

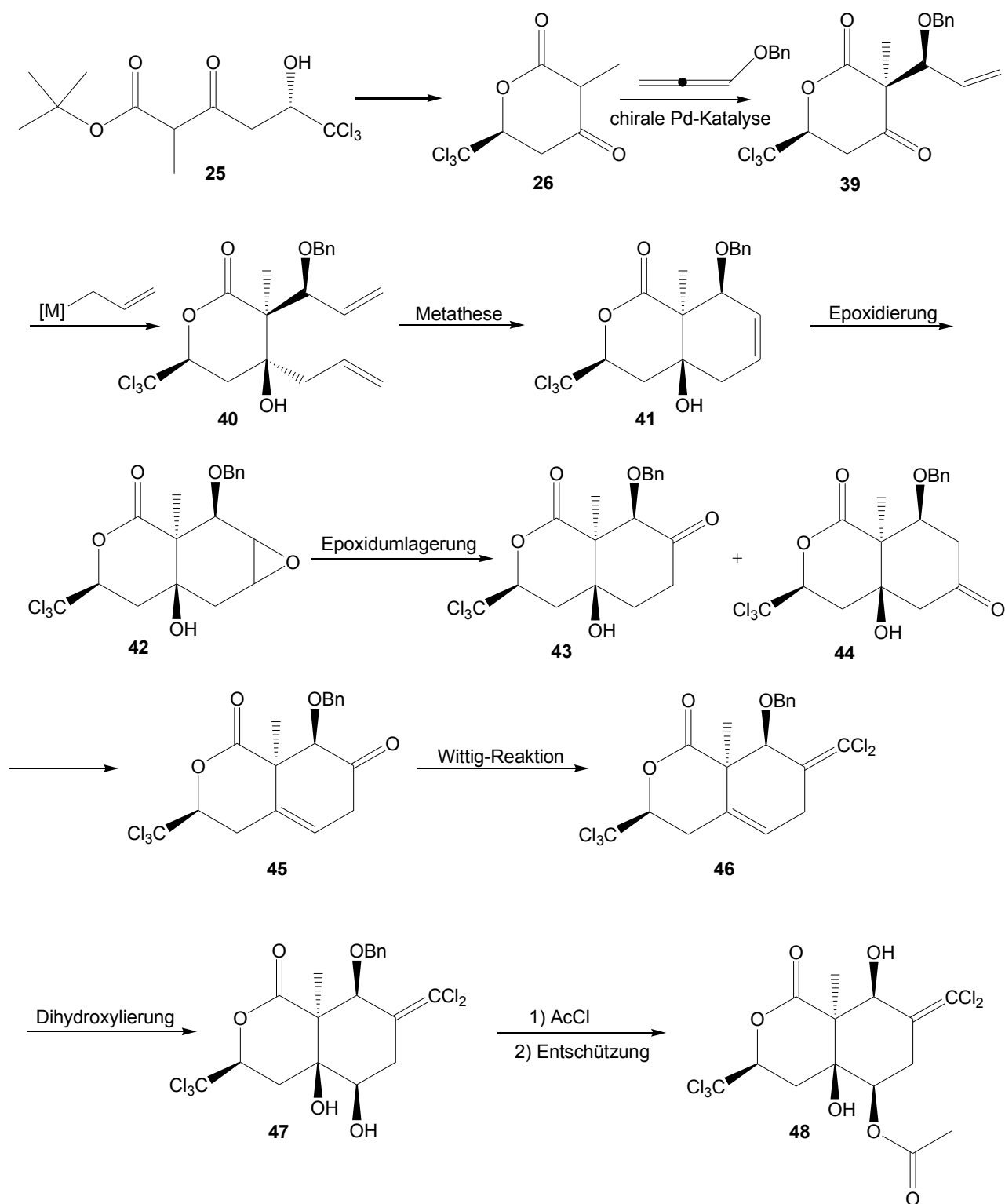


Abb.16: Syntheseplan für die Totalsynthese des 6,6-Ringsystems des Sigillins

4. Synthesen

4.1 Synthese von Modellverbindungen zum Aufbau eines Siebenrings mit endocyclischer 1,2-dichlorierter Doppelbindung

Der erste Teil der vorliegenden Arbeit beschäftigt sich mit der Synthese von Modellverbindungen, anhand derer die Metathese von Vinylchloriden näher untersucht werden sollte. Mittels dieser Methode sollten Siebenringe mit einer 1,2-dichlorierten Doppelbindung synthetisiert werden und deren NMR-Daten mit den NMR-Daten der Strukturvorschläge **11** und **13** für das Sigillin verglichen werden, um so eventuell eine Voraussage über die Lage der Doppelbindung treffen zu können.

In der Natur sind kaum Verbindungen bekannt, die als Struktureinheit einen Heptacyclus mit endocyclischer 1,2-Dichlor-Doppelbindung enthalten und somit gibt es auch wenig Literatur, die die Synthese einer solchen Funktionalität beschreibt.

Generell gibt es folgende literaturbekannte Möglichkeiten zum Aufbau von 1,2-dichlorierten Doppelbindungen:

a) Die elektrophile Addition von Cl_2 an eine Dreifachbindung:

Diese Methode wird vorwiegend bei aliphatischen Alkinen eingesetzt. Sie entfällt im vorliegenden Fall, da es sich hier um einen Siebenring handelt und Cycloheptin wegen der linearen Geometrie der sp-hybridisierten Kohlenstoffatome sehr gespannt und daher instabil ist.

b) Die Umsetzung von cyclischen Ketonen mit PCl_5 zu 1,1,2-Trichlorcycloalkanen und anschließende Dehydrohalogenierung mit KOH zu den entsprechenden 1,2-Dichlorcycloalkanen^{[43],[44]}: Diese Möglichkeit ist im Hinblick auf die spätere Totalsynthese des Naturstoffs wegen der ebenfalls im Molekül vorhandenen Trichlormethylgruppe nicht geeignet.

b) Ringschluss durch Metathese von Vinylchloriden:

Diese Methode ist bisher nur bei Alkenen bekannt, bei denen eine von den zwei Doppelbindungen chlosubstituiert ist.^[39] Da die Reaktionsbedingungen bei der Metathese mild sind und eine Vielzahl funktioneller Gruppen toleriert werden sowie die Isolierung des Produkts einfach ist, wurde beschlossen, diese Methode zur Darstellung des Siebenrings mit 1,2-dichlorierter Doppelbindung zu wählen.

Exkurs: Ringschlussmetathese in der Naturstoffsynthese

Die Totalsynthese von Naturstoffen beinhaltet eine sorgfältige Syntheseplanung. Meistens sind die Strukturen sehr komplex aufgebaut, so dass sie eine Syntheseroute mit vielen Syntheseschritten erfordern. Die Ringschlussmetathese, die zu den wichtigsten Methoden der C-C-Bindungsknüpfung zählt, hat den Vorteil, dass sie bei der Darstellung von Naturstoffen, die einen oder mehrere Ringe als Struktureinheit besitzen, die Syntheseroute erheblich verkürzen kann. Ein Beispiel ist die Synthese des ungewöhnlichen Alkaloids (-)-Balanol **49**, welches eine wichtige Leitstruktur bei der Suche nach selektiven Inhibitoren der Proteinkinase C ist. Bei allen bisherigen Synthesen von **49** wurde die Zielverbindung durch Veresterung der Benzocarbonsäure **50** mit dem Hexahydroazepin-Fragment **51** aufgebaut (Abb.17).

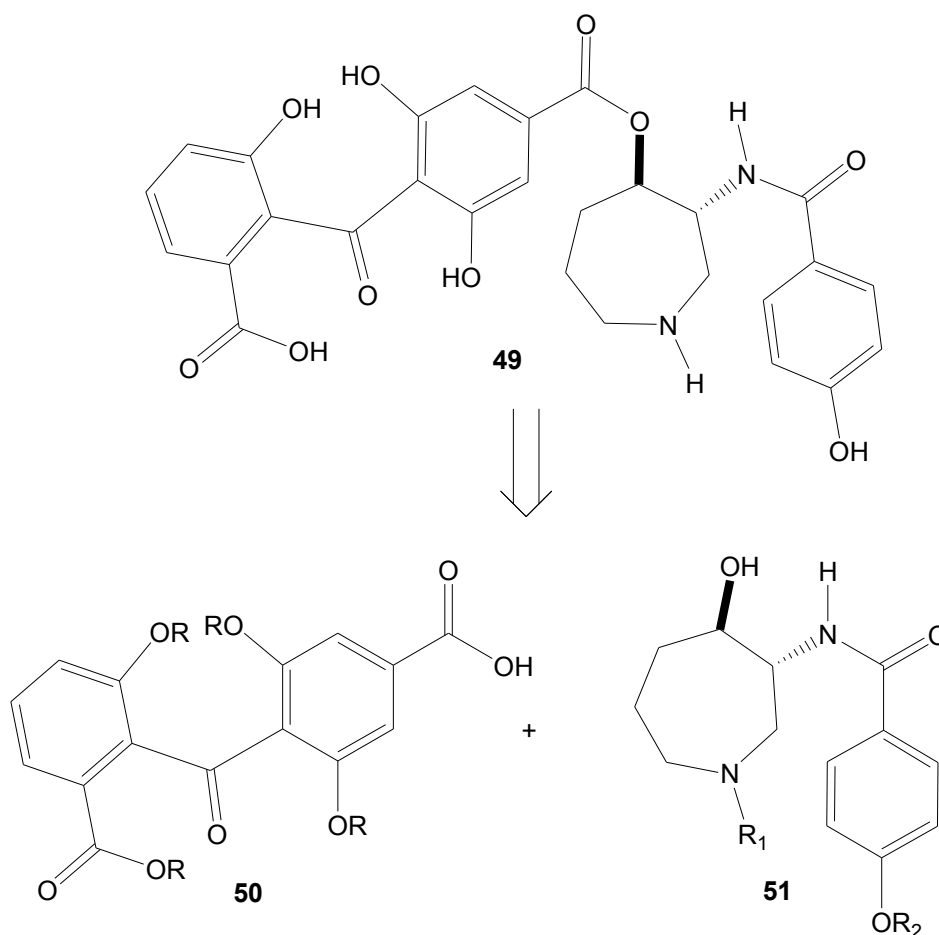


Abb.17: Retrosynthese von (-)-Balanol **49**^{[45],[46]}

Trotz seiner recht simplen Struktur benötigen alle früheren Synthesen von enantio-

merenreinem **49** mindestens zwölf Stufen. Eine neuere Route, die als zentralen Schritt die Ringschlussmetathese anwendet, ist durch diese sehr wesentlich verkürzt.^{[45],[46]} Dabei wird das Dien **52** durch Sharpless-Epoxidierung von Divinylmethanol **52** zum Oxiran **53**, nachfolgende O-Benzylierung und anschliessender regioselektiver Ringöffnung des Epoxidrings von **54** mit Allylamin dargestellt (Abb.18). Vor dem Ringschluss wird die Aminogruppe Boc-geschützt und schliesslich in einer Ringschlussmetathese zum Siebenring **57** umgesetzt. Es folgt ein Austausch der freien OH-Gruppe gegen eine Azid-Gruppe in einer Mitsunobu-Reaktion. Hydrierung und N-Acylierung liefern schliesslich die zur Synthese von (-)-Balanol benötigte Verbindung **51**.

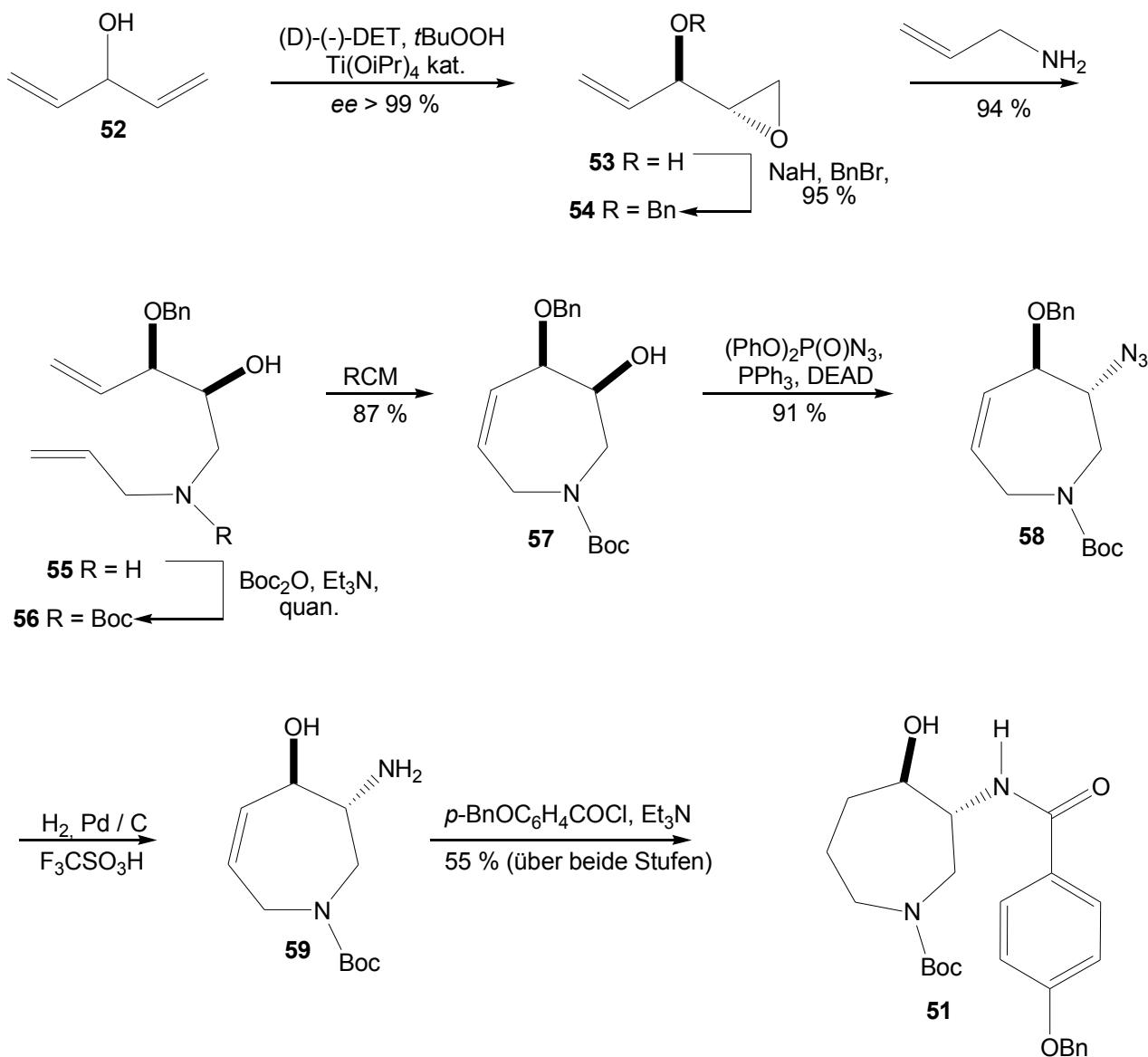


Abb.18: Synthese des Hexahydroazepin-Fragments **51**^{[45],[46]}

Ein weiterer Vorteil der Ringschlussmetathese ist, dass sie viele funktionelle Gruppen im Gesamtmolekül toleriert und dass durch die ständige Entwicklung und Verbesserung auf dem Gebiet der Metathesekatalysatoren, die Reaktionsbedingungen sehr individuell an ein bestimmtes Ausgangssubstrat angepasst werden können.

Eine besonders grosse Anwendungsbreite als Katalysatoren in der Ringschlussmetathese haben die Rutheniumcarbenkomplexe von Grubbs des allgemeinen Typs **60** gefunden.

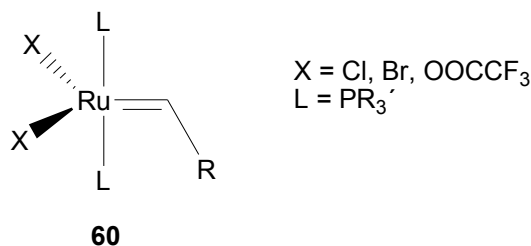


Abb.19: Allgemeine Struktur der Rutheniumcarbenkomplexe von Grubbs^[46]

Sie zeichnen sich durch ihre hohe Kompatibilität mit zahlreichen funktionellen Gruppen, sowie ihre einfache Handhabung aus, die sich aus der relativ hohen Stabilität gegenüber Sauerstoff, Wasser oder Verunreinigungen in den gängigen Lösungsmitteln ergibt. Als anionischer Substituent erwies sich Chlorid als optimal; durch Variation der Liganden L können Katalysatoren mit unterschiedlicher Abstufung hinsichtlich ihrer Reaktivität bzw. Aktivität erzeugt werden. Die gängigsten Rutheniumcarbenkomplexe sind in Abb.20 dargestellt.^[46]

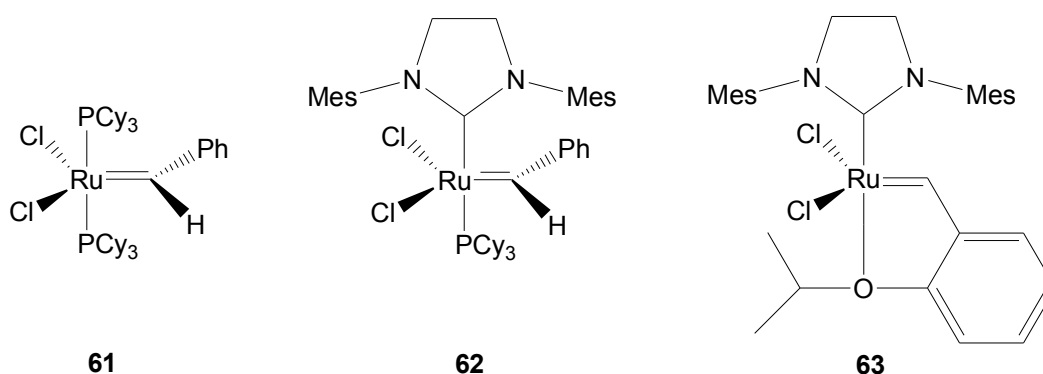


Abb.20: Grubbs-Katalysatoren der ersten und zweiten Generation^[46]

Der Katalysezyklus der Ringschlussmetathese umfasst mehrere aufeinanderfolgende [2+2]-Cycloadditions- bzw. Cycloreversionsschritte, wobei Metallcarben- und Metallacyclobutan-Zwischenstufen durchlaufen werden (Chauvin-Mechanismus)^[47] (Abb.21). Das

Gleichgewicht der Reaktion liegt durch das freiwerdende Ethylen auf der Produktseite.

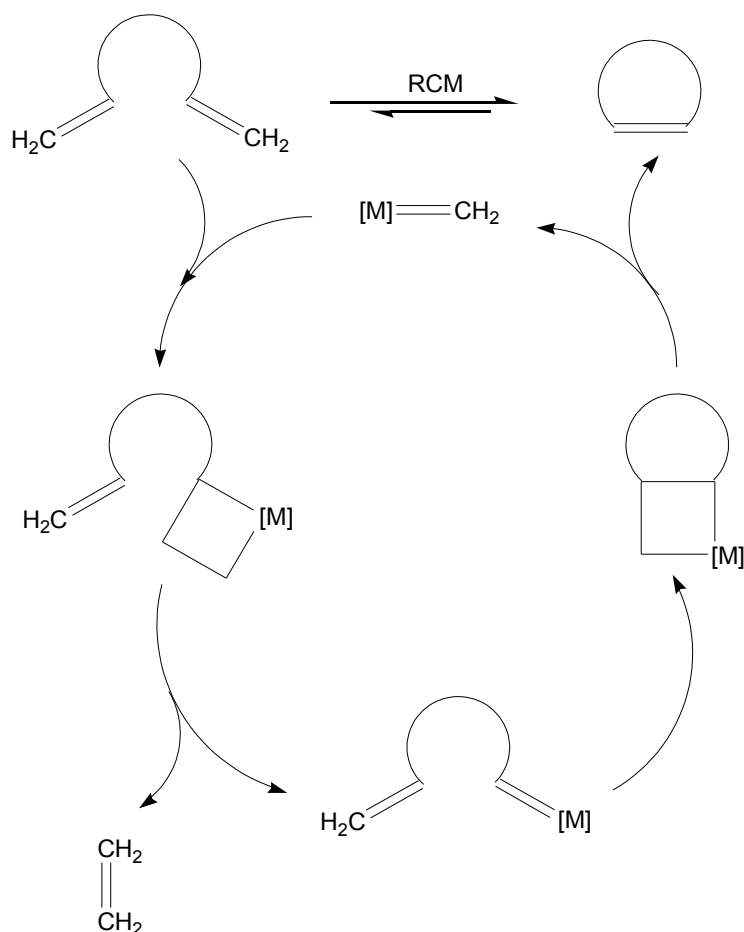
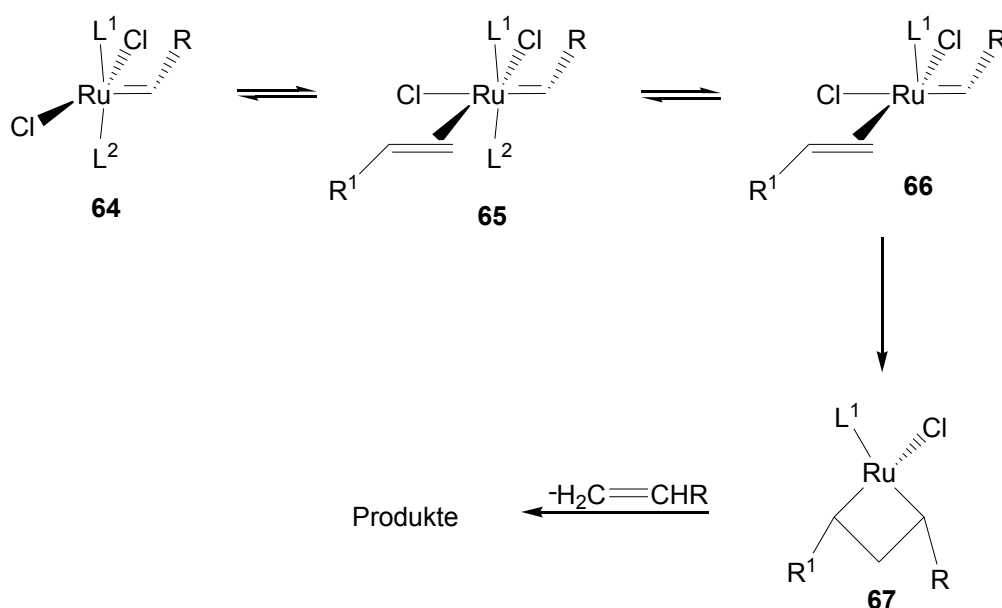


Abb.21: Katalysezyklus der Ringschlussmetathese (Chauvin-Mechanismus)^[47]

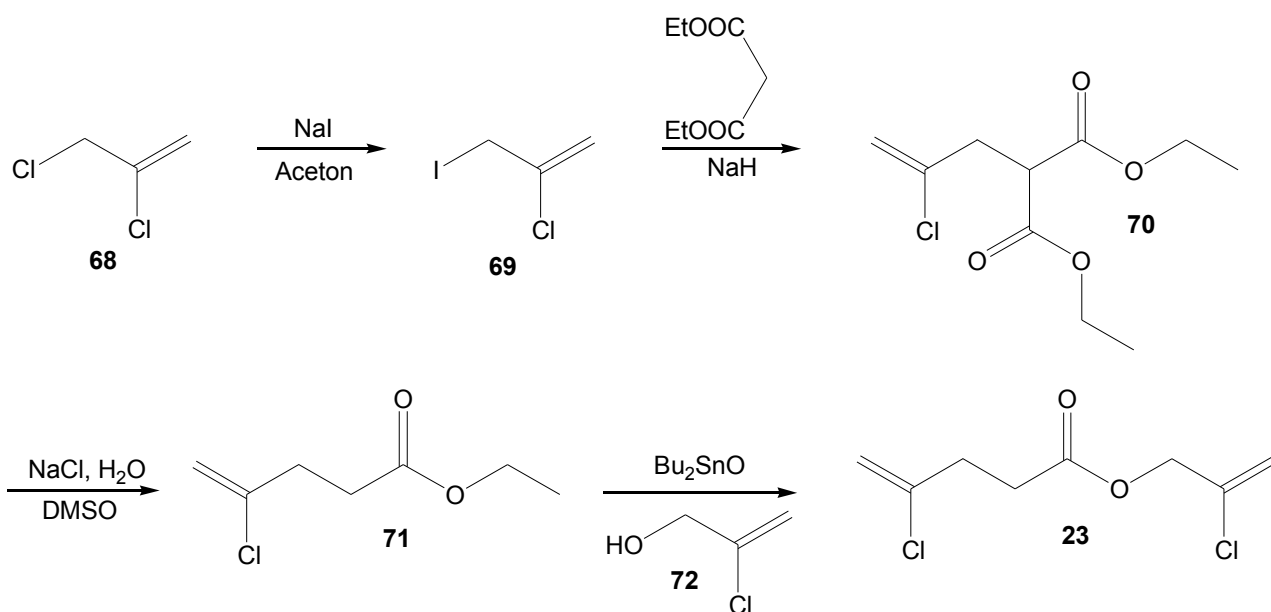
Für die Katalysatoren vom Grubbs-Typ wird ein sogenannter dissoziativer Mechanismus vorgeschlagen, der eine Abfolge dreier Schritte beinhaltet: a) Koordination des Olefins an das Metallzentrum, b) Dissoziation eines der Liganden L und c) Bildung des Metallacyclobutans gefolgt von der Cycloreversion zum Produkts (Abb.22).^[48] Je sperriger und stärkerer elektronenliefernd einer der Liganden ist, umso leichter dissoziiert der andere Ligand und umso mehr wird das Intermediat **66** stabilisiert. Aus diesem Grunde sind die Grubbs-Katalysatoren der zweiten Generation mit einem NHC-Liganden und einem PCy₃-Liganden wie **62** reaktiver als die Grubbs-Katalysatoren der ersten Generation wie **61** mit zwei gleichen PCy₃-Liganden.^{[45],[49]}

Abb.22: Dissoziativer Mechanismus für Katalysatoren vom Grubbs-Typ^[48]

4.1.1 Versuche zur Ringschlussmetathese

4.1.1.1 Synthese von 4-Chlor-4-pentensäure-2-chlorallylester

Der 4-Chlor-4-pentensäure-2-chlorallylester (**23**) wurde in einer vierstufigen Syntheseroute dargestellt (Abb.23). Ausgehend von 2,3-Dichlor-1-propen (**68**) wurde dieses in einer Finkelsteinreaktion in das entsprechende Iodid überführt, dann mit Malonsäurediethylester zum substituierten Diester **70** umgesetzt, decarboxyliert und schliesslich mit 2-Chlor-2-propen-1-ol (**72**) in Anwesenheit von Dibutylzinnoxid in 83 %iger Ausbeute zum 2-Chlorallylester **23** umgeestert. Dieser sollte nun in einer Ringschlussmetathese zum Siebenring gekuppelt werden.

Abb.23: Syntheseroute für 4-Chlor-4-pentensäure-2-chlorallylester (**23**)

In der Literatur ist beschrieben, dass Dialkene, die eine Chlorvinyl-Doppelbindung enthalten, in Benzol unter Anwesenheit von 10mol% des Grubbs-Katalysator zweiter Generation **62** in guten Ausbeuten zu den entsprechenden Cycloalkenen gekuppelt werden können.^[39] Dabei ist die Synthese verschieden grosser Ringe, von Fünf- bis Achtringen möglich, sowohl als Carbo- als auch als Heterocyclen.^[39] Gemäss dieser Vorschrift wurde versucht, den synthetisierten 4-Chlor-4-pentensäure-2-chlorallylester (**23**) unter den in Tabelle 1 dargestellten Reaktionsbedingungen, einer Ringschlussmetathese zu unterziehen.

Tabelle 1: Reaktionsbedingungen Ringschlussmetathese für **23**

Katalysator	mol%	Lösungsmittel	Reaktionsdauer
Grubbs-Katalysator 1.Gen. (61)	>10mol%	Toluol	72 h
Grubbs-Katalysator 2.Gen. (62)	10mol%	Benzol	16 h
Grubbs-Katalysator 2.Gen. (62)	10mol%	Benzol	45 h
Grubbs-Katalysator 2.Gen. (62)	10mol%	Toluol	96 h
Grubbs-Katalysator 2.Gen. (62)	>10mol%	Toluol	28 h
Grubbs-Katalysator 2.Gen. (62)	>10mol%	Xylol	20 h

Doch weder die Variation im verwendeten Lösungsmittel noch eine höhere Katalysatorbeladung lieferte den gewünschten Erfolg. Der Siebenring **24** konnte nicht erhalten werden.

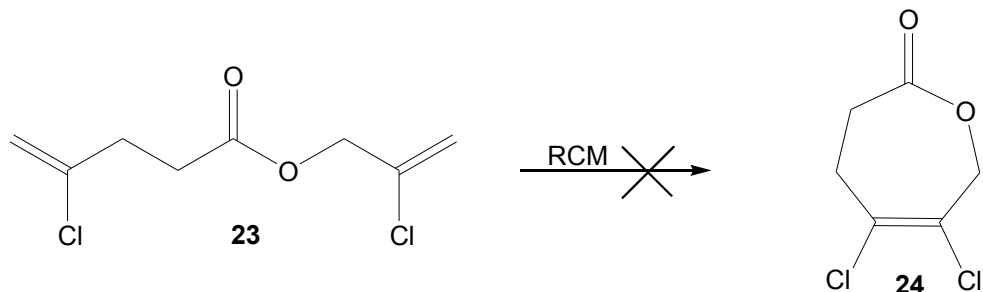


Abb.24: Ringschlussmetathese von 4-Chlor-4-pentensäure-2-chlorallylester (**23**)

4.1.1.2 Synthese von 4-Chlor-4-pentensäureallylester

Da die Überlegung nahe lag, dass gleich zwei Doppelbindungen, die jeweils einen Chlorsubstituenten tragen, in der Ringschlussmetathese nicht reaktiv genug sein könnten, wurde nach dem bereits bekannten Syntheschema der Allylester **74**, der nur eine chlorsubstituierte Doppelbindung trägt, dargestellt. Im letzten Schritt der Syntheseroute wurde der Ethylester **71** statt mit 2-Chlor-2-propen-1-ol (**72**) mit Allylalkohol **73** in 62 %iger Ausbeute umgeestert (Abb.25). Der gewonnene Allylester **74** sollte nun mehr Reaktivität in der Ringschlussmetathese zeigen.

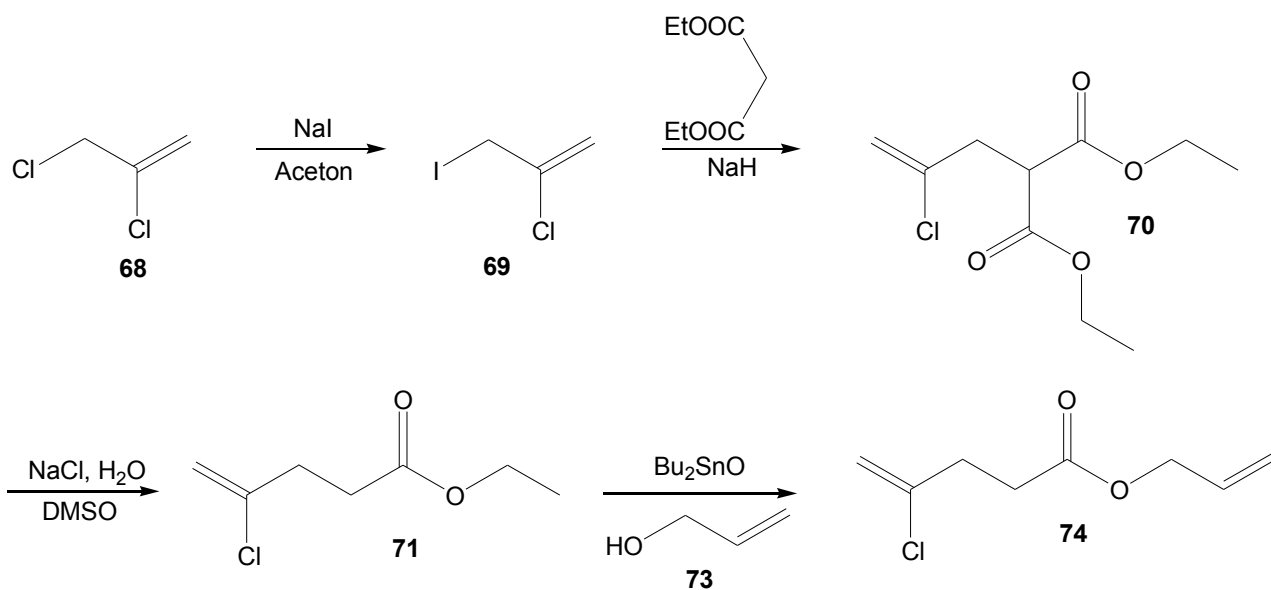


Abb.25: Syntheseroute für 4-Chlor-4-pentensäureallylester (**74**)

Der 4-Chlor-4-pentensäureallyylester (**74**) wurde 24 Stunden lang in Toluol unter Anwesenheit von 10mol% Grubbs-Katalysator 2.Generation **62** unter Rückfluss erhitzt. Statt jedoch des Ringschlusses zum Lacton **75** trat Dimerbildung an den chlorfreien Doppelbindungen zu Verbindung **76** auf (Abb.26).

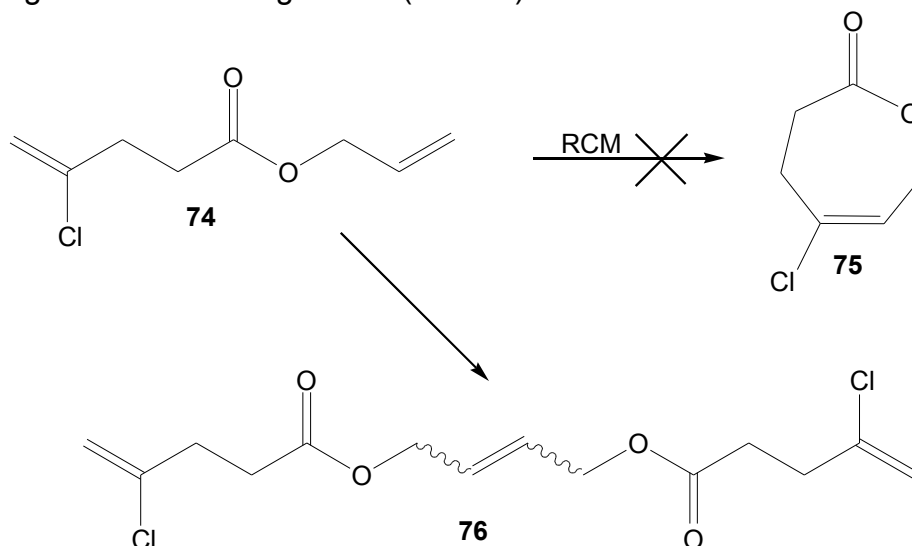


Abb.26: Ringschlussmetathese von 4-Chlor-4-pentensäureallyylester (**74**) und Dimerbildung

Als nächstes wurde der Allylester **74** in Dichlormethan mit 0.3 eq $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ und 10mol% des Grubbs-Katalysators erster Generation **61** unter Rückfluss gekocht. Laut Literatur wird $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ als Additiv bei der Metathese verwendet, wenn im Edukt der Abstand der Doppelbindung zu den polaren Estergruppen gerade so gross ist, dass sich nach erfolgter Koordination des Katalysators an die Doppelbindung aufgrund der Wechselwirkung zu dem Carbonylkohlenstoffatom ein fünf-bzw. sechsgliedriger Chelatkomplex bilden kann, der eine Desaktivierung des Katalysators zur Folge hat. Besonders problematische Substrate sind dabei, wie hier im vorliegenden Fall, 4-Pentenoateinheiten. Eine zusätzlich anwesende Lewis-Säure wie z.B. $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ konkurriert aber mit dem Metallcarben um die Koordination an die Estergruppierung und erhält so die Aktivität des Katalysators.^[50]

Im vorliegenden Fall trat jedoch zum einen durch das $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ teilweise Umesterung des Edukts **74** zum Isopropylester auf und teilweise wurde wieder das Dimer **76** gebildet. Statt $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ wurde daher $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ als Lewis-Säure verwendet zusammen mit 10mol% des Grubbs-Katalysators erster Generation **61** in Dichlormethan. Doch auch dieser Versuch das Lacton **75** zu erhalten, blieb erfolglos.

4.1.1.3 Synthese von 2-Chlor-5-(2-chlorallyloxy)-pent-1-en

Da wie bereits erwähnt Sauerstoffatome im Edukt die Katalysatoren für die Metathese aufgrund von Koordination teilweise deaktivieren, wurde nachfolgend der Versuch unternommen, statt der Ester **23** und **74** einen Ether als Edukt für die Ringschlussmetathese zu verwenden. Dieser wurde durch Reduktion des bereits bekannten Ethylesters **71** mit LiAlH_4 zum Alkohol **77** und anschliessender Williams-sonscher Ethersynthese mit 2,3-Dichlor-1-propen (**68**) erhalten (Abb.27).

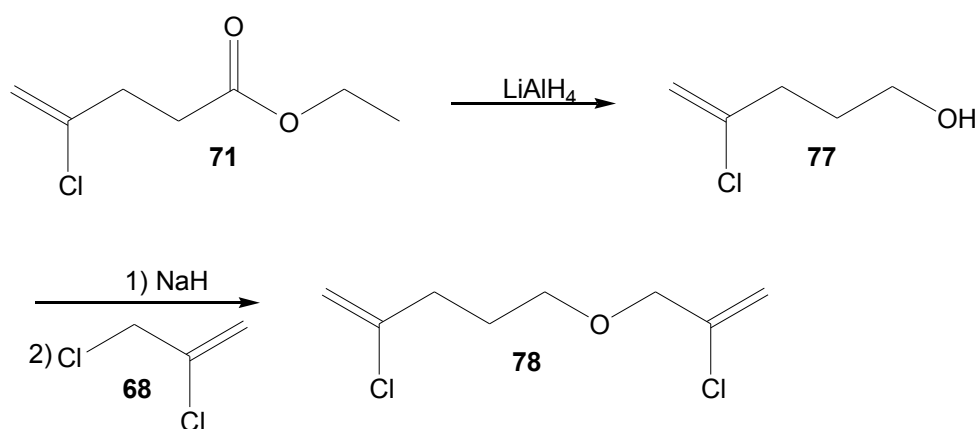


Abb.27: Syntheseroute für 2-Chlor-5-(2-chlorallyloxy)-pent-1-en (**78**)

Anschliessend wurde der 2-Chlorallylether **78** folgenden Versuchen der Cyclisierung mittels Ringschlussmetathese unterzogen (Tab.2).

Tabelle 2: Reaktionsbedingungen Ringschlussmetathese für **78**

Katalysator	mol%	Lösungsmittel	Reaktionsdauer
Grubbs-Katalysator 1.Gen. (61)	10mol%	CH_2Cl_2	72 h
Grubbs-Katalysator 2.Gen. (62)	10mol%	Benzol	72 h
Grubbs-Katalysator 2.Gen. (62)	10mol%	Toluol	72 h
Hoveyda-Grubbs- Katalysator (63)	5mol%	Benzol	18 h
Hoveyda-Grubbs- Katalysator (63)	5mol%	Toluol	48 h

Die Kupplung von **78** zum cyclischen Ether **79** gelang jedoch nicht. Das Edukt konnte wiedererhalten werden. Auch die Verwendung von 5mol% des Hoveyda-Grubbs-

Katalysators **63**, der besonders bei sterisch anspruchsvollen und elektronenarmen Doppelbindungen verwendet wird und eine höhere Reaktivität als **62** aufweist,^[51] führte nicht zum gewünschten Siebenring **79**.

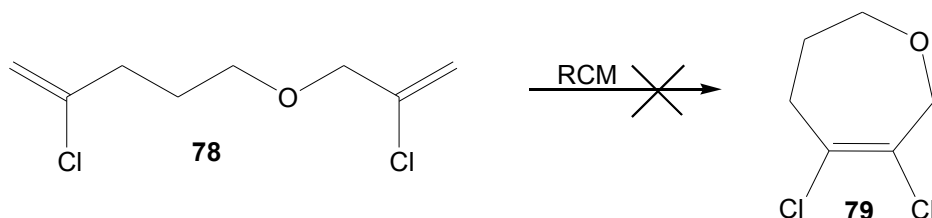


Abb.28: Ringschlussmetathese von 2-Chlor-5-(2-chlorallyloxy)-pent-1-en (**78**)

Um zu überprüfen, ob eventuell die Ringgröße eine Rolle bei der vorliegenden Ringschlussmetathese spielt, wurde der dialkylierte Malonsäurediethylester **80**, der als Nebenprodukt bei der Monoalkylierung von **70** mit 2-Chlor-3-iod-1-propen (**69**) entstanden war, mehreren Versuchen unterzogen. Es wurde der Hoveyda-Grubbs-Katalysator **63** verwendet (Tab.3)

Tabelle 3: Reaktionsbedingungen Ringschlussmetathese für **80**

Katalysator	mol%	Lösungsmittel	Reaktionsdauer
Hoveyda-Grubbs (63)	5mol%	CH ₂ Cl ₂	42 h
Hoveyda-Grubbs (63)	10mol%	CH ₂ Cl ₂ + 0.3 eq Ti(OiPr) ₄	48 h
Hoveyda-Grubbs (63)	18mol%	Toluol	20 h

Doch auch hier scheiterte der Versuch, einen Cyclus mit 1,2 dichlorierter Doppelbindung mittels Ringschlussmetathese von Vinylchloriden zu gewinnen. Der Fünfring **81** konnte nicht erhalten werden (Abb.29).

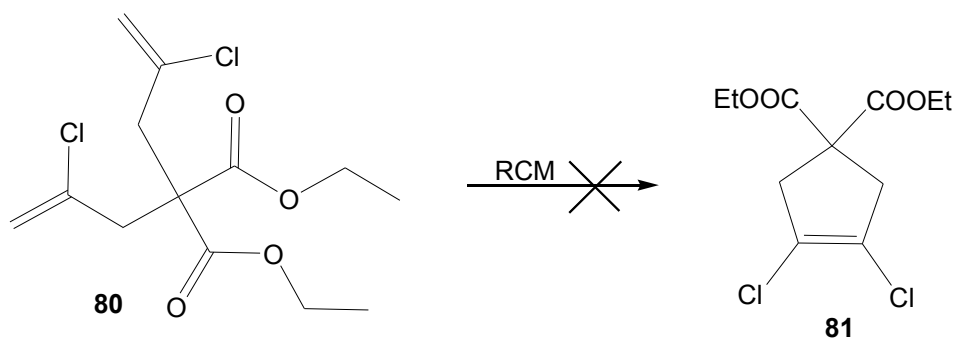


Abb.29: Ringschlussmetathese von 2,2-Bis-(2-chlorallyl)-malonsäurediethylester (**80**)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es nicht gelungen ist, zwei chlórsubstituierte Doppelbindungen in einer Ringschlussmetathese zur Reaktion zu bringen. Die Vermutung liegt nahe, dass dabei zum einen die sterische Hinderung der grossen Chlórsubstituenten eine Rolle spielt, da bekanntermassen substituierte Doppelbindungen nicht so leicht eine Metathese eingehen wie unsubstituierte, weil der Angriff des Katalysators an die Alkengruppen gehindert ist und zum anderen die Doppelbindungen im vorliegenden Fall durch die Chlórsubstituenten sehr elektronenarm sind und somit wahrscheinlich zu unreaktiv.^[52]

Daher wurde dieser Syntheseweg fallengelassen.

4.1.2 Versuche zur Synthese eines Siebenrings mit 1,2-dichlorierter Doppelbindung mit PCl_5

Nachdem sich die Ringschlussmetathese von Vinylchloriden als nicht geeignet für die Synthese eines Heptacyclus mit 1,2-dichlorierter Doppelbindung erwies, sollte der Syntheseplan aus Abb.12 (Kapitel 3.1) ein wenig verändert werden. Der Siebenring könnte zunächst durch eine Ringschlussmetathese unsubstituierter Dialkene dargestellt werden und die Doppelbindung dann durch Oxidation in ein 2-Hydroxyketon und schliesslich mit PCl_5 in ein 1,2-Dichloralken überführt werden.

In der Literatur wird erwähnt, dass es möglich ist, α -Halogenketone mit PCl_5 in 1,2-Dichloralkene zu überführen.^[53] In einer Modellreaktion sollte nun untersucht werden, ob sich 2-Hydroxycycloheptanon (**83**) mit PCl_5 , das auch ein häufig eingesetztes Chlorierungsmittel für Alkohole ist, in 1,2-Dichlorcyclohepten (**84**) überführen lässt. **83** konnte wiederum aus dem kommerziell erhältlichen Cyclohepten (**82**) durch Oxidation mit KMnO_4 in 35 %iger Ausbeute erhalten werden.^[54]

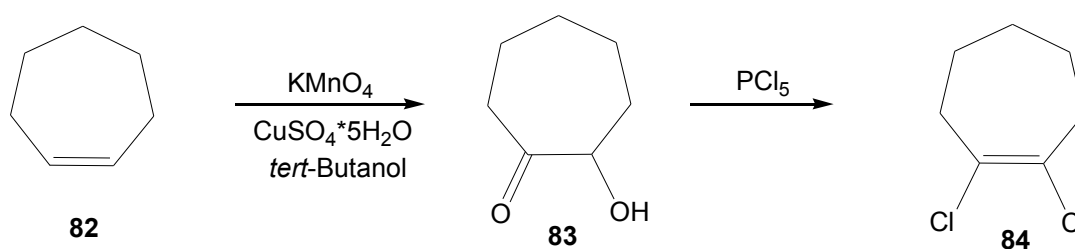


Abb.30: Oxidation von Cyclohepten (**82**) und nachfolgende Umsetzung mit PCl_5

Die Überführung des Ketols **83** in das dichlorierte Alken erwies sich jedoch als nicht ganz einfach. Die Reaktion wurde bei unterschiedlichen Reaktionsbedingungen (0 °C, Raumtemperatur, unter Rückfluss - Dichlormethan, Benzol) unter Verwendung von 2.4 bis 2.6 Äquivalenten PCl_5 durchgeführt. GC-MS-Analyse der Reaktionslösungen zeigte, dass Produktgemische verschiedener unter anderem chlorierter Verbindungen entstanden waren, die nicht alle vollständig charakterisiert werden konnten. Das gewünschte Produkt **84** lag in diesen Mischungen teilweise gar nicht oder zu höchstens 10 % vor, zum Teil hat 2-Hydroxycycloheptanon (**83**) zum Phosphinsäureester **85** reagiert (Abb.31).

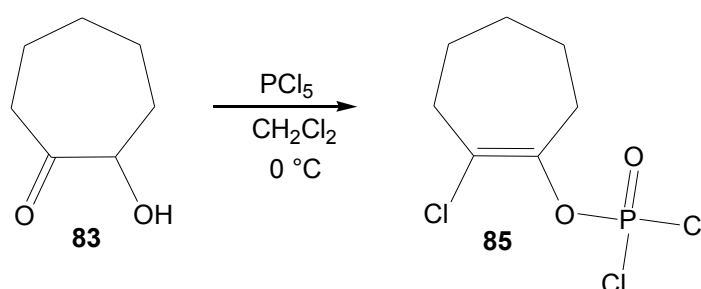


Abb.31: Reaktion zum Phosphinsäureester **85**

Auch durch Verwendung von POCl_3 statt PCl_5 konnte keine Verbesserung der Produktausbeute bewirkt werden, so dass diese Methode nicht weiter verfolgt wurde. Zudem scheint sie chemisch zu "agressiv" zu sein, als dass sie geeignet wäre, sie bei der späteren Totalsynthese des Naturstoffs, der noch weitere funktionelle Gruppen trägt, zum Aufbau einer 1,2-Dichloralkengruppe zu verwenden.

4.1.3 Versuche zur Synthese eines Siebenrings mit 1,2-dichlorierter Doppelbindung durch *McMurry*-Reaktion

Bei der *McMurry*-Reaktion werden zwei Carbonylgruppen in Anwesenheit von nullwertigen oder niedervalenten Titanverbindungen unter Bildung von Alkenen miteinander gekuppelt. Diese reduktive Dimerisierung ist sowohl als intermolekulare als auch intramolekulare Variante möglich und wird häufig in der Naturstoffsynthese eingesetzt. Als Titan-Salz wird vor allem TiCl_3 verwendet, teilweise aber auch TiCl_4 . Das Titan-Salz wird dann von einem Reduktionsmittel wie z.B. Kalium oder Zink-Kupfer in eine niedrigere Oxidationsstufe überführt. Derzeit werden zwei besonders wirksame *McMurry*-Reagenzien am häufigsten

verwendet: 1) $\text{TiCl}_3 \cdot (\text{DME})_{1.5}$ als Titanquelle, Zn/Cu-Paar als Reduktionsmittel und DME als Solvens 2) Titan-Graphit aus TiCl_3 und C_8K mit THF als Solvens.^{[55],[56],[57],[58]}

In der Literatur ist nichts darüber veröffentlicht, ob diese Reaktion auch mit Säurechloriden möglich ist. Dieses sollte anhand der intramolekularen Reaktion von Heptansäuredichlorid (**86**) überprüft werden. Bei der Verwendung von Titan-Graphit in THF konnte das gewünschte Produkt nicht erhalten werden. Stattdessen bewirkte das TiCl_3 eine Ringöffnung des THF zu 4-Chlorbutanolat, welches mit dem Disäurechlorid zum entsprechenden Diester **87** reagierte.

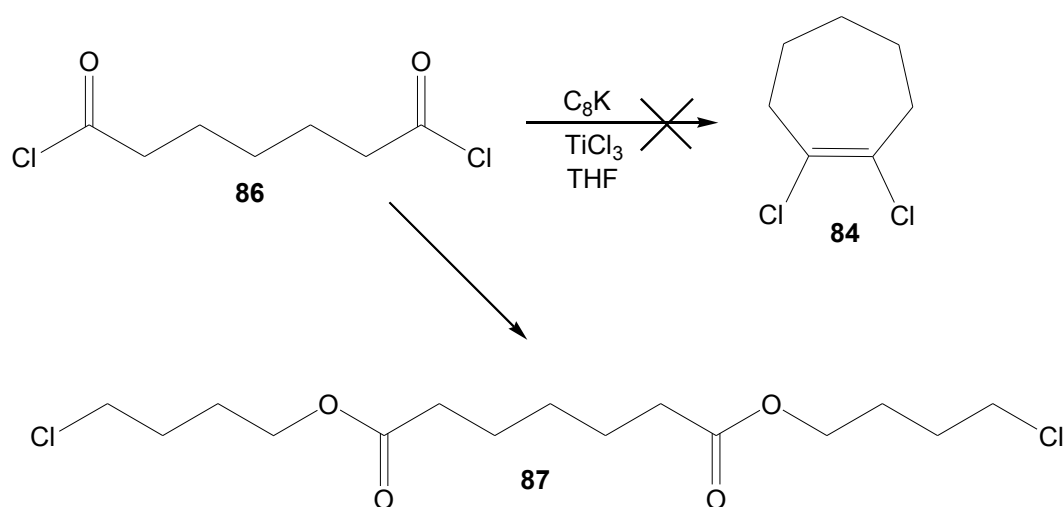


Abb.32: Stattfindende Veresterung des Disäurechlorids **86** während der *McMurry*-Reaktion

Auch die Verwendung von $\text{TiCl}_3/\text{Zn-Cu}$ in DME sowie von $\text{TiCl}_3 \cdot (\text{DME})_{1.5}/\text{Zn-Cu}$ in DME brachte nicht den gewünschten Erfolg.

Daher wurde an dieser Stelle die Syntheseroute in Richtung eines 1,2-dichlorierten Heptacyclus aufgegeben.

4.2 Synthese einer Modellverbindung mit exocyclischer 1,1-dichlorierter Doppelbindung

Dieser Abschnitt der Arbeit befasst sich mit der Synthese einer Sechsring-Modellverbindung, die eine Dichlormethyleneinheit enthält. Die ^{13}C -NMR-Daten dieser Funktionalität sollten mit denen der Strukturvorschläge **11** und **13** für das Sigillin verglichen werden, um so eventuell eine Aussage über die Lage der Doppelbindung im Naturstoff treffen zu können. Gleichzeitig sollte eine Methode für die Darstellung einer Dichlormethyleneinheit ausgehend von einer Ketofunktion näher untersucht werden.

4.2.1 Synthese von 2-Dichlormethylencyclohexanol

Der Strukturvorschlag **11**, der für das Sigillin postuliert wurde, beinhaltet einen Bicyclus bestehend aus einem trichlormethylsubstituierten δ -Lactonring und einem weiteren Sechsring, der eine exocyclische 1,1-dichlorierte Doppelbindung trägt. Auch solche Struktureinheiten, ebenso wie die endocyclische 1,2-dichlorierte Doppelbindung im Siebenring des Strukturvorschlag **13**, sind in der Natur wenig bekannt. Daher gibt es in der Literatur kaum bekannte Synthesemethoden für solche strukturellen Besonderheiten.

Burton et al.^[40] beschreiben einen wittiganalogen Prozess, nach dem eine Ketofunktion durch Verwendung von vier Äquivalenten PPh_3 und zwei Äquivalenten CCl_4 in Acetonitril in eine 1,1-Dichlordoppelbindung überführt werden kann. Anhand der Synthese von 2-Dichlormethylencyclohexanol (**91**) sollte diese Reaktion ausprobiert werden.

Im ersten Schritt der dreistufigen Syntheseroute von 2-Dichlormethylencyclohexanol (**91**) wurde die Hydroxyfunktion von 2-Hydroxycyclohexanon (**88**) als Acetat geschützt, bevor die Ketofunktion in einem wittiganalogen Prozess nach *Burton et al.*^[40] durch Verwendung von vier Äquivalenten PPh_3 und zwei Äquivalenten CCl_4 in Acetonitril in 56 %iger Ausbeute in eine 1,1-dichlorierte Doppelbindung überführt werden konnte. Anschliessende Reduktion mit LiAlH_4 lieferte zu 87 % die gewünschte Verbindung **91** (Abb.33). Der Vergleich der ^{13}C -NMR-Daten dieser Verbindung mit denen des Naturstoffs wird in Kapitel 5 besprochen.

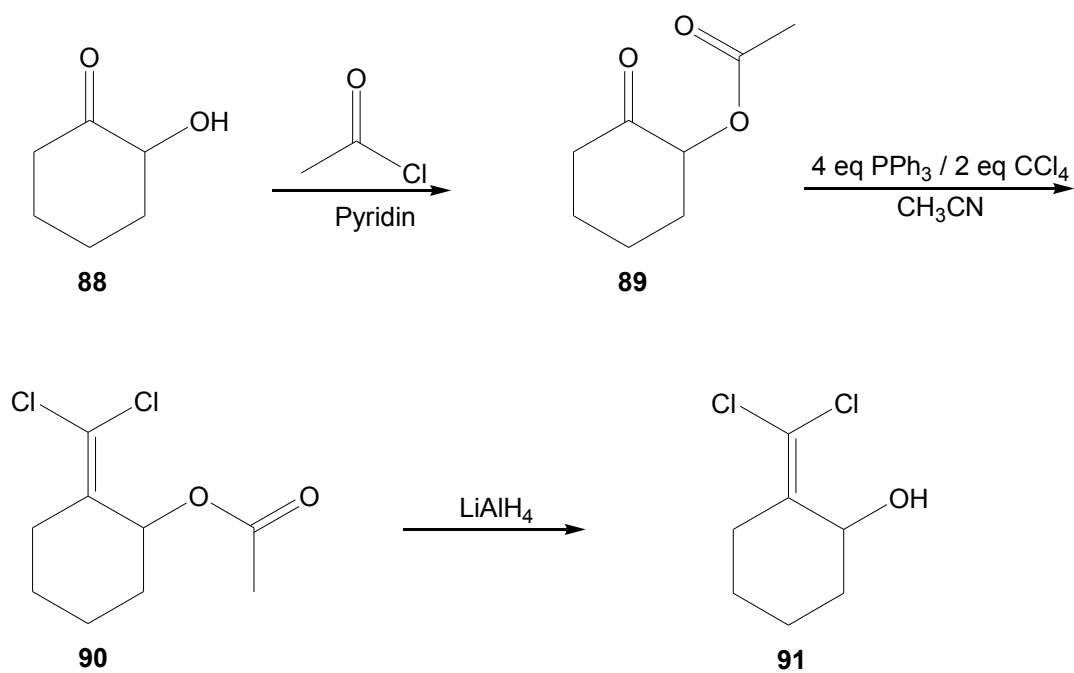


Abb.33: Syntheseroute für 2-Dichlormethylcyclohexanol (**91**)

4.3 Synthese ungesättigter trichlormethylsubstituierter δ -Lactone

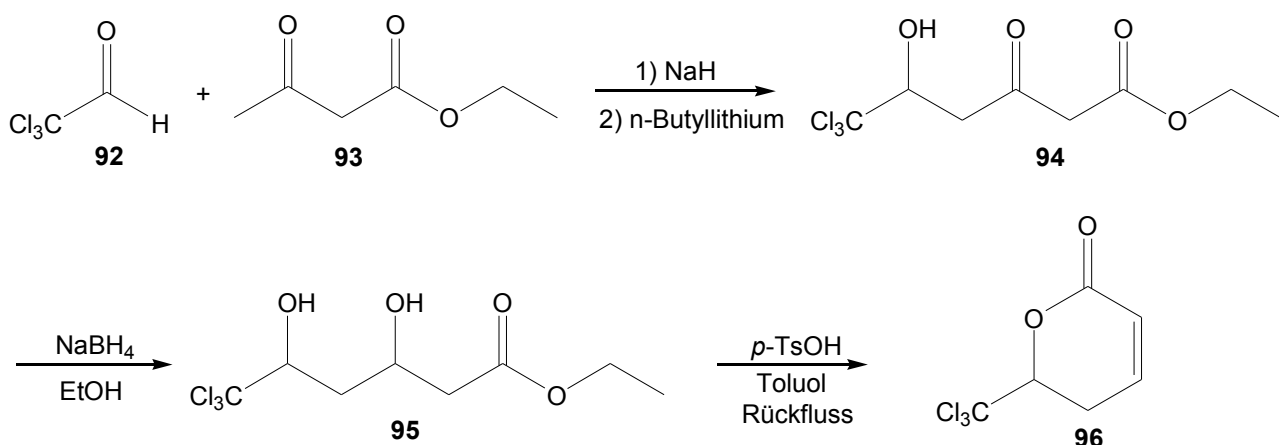
Dieses Kapitel beschreibt die Synthese von ungesättigten δ -Trichlormethylactonen in racemischer und enantiomerenreiner Form, die als Schlüsselbausteine für das Synthesekonzept des Sigillins dienen. Für die Trichlormethylgruppe gibt es einmal die Möglichkeit, sie bereits durch ein kommerziell erhältliches Edukt miteinzuführen oder erst später durch die nucleophile Addition von LiCCl_3 . Im vorliegenden Fall wurden ausschliesslich Synthesekonzepte ausgearbeitet, bei denen trichlormethylsubstituierte Verbindungen zur Darstellung der gewünschten Zielkomponenten verwendet wurden. Da die Zahl kommerziell erhältlicher Trichlormethyl-haltiger Verbindungen begrenzt ist, ergibt sich auch nur eine begrenzte Anzahl an Synthesekonzepten.

4.3.1 Synthese racemischer ungesättigter trichlormethylsubstituierter δ -Lactone

Es gibt keine literaturbekannte Syntheseroute für 6-Trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on (**96**) und 3-Methyl-6-trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on (**22**). Daher wurde ein eigener Syntheseweg entwickelt.

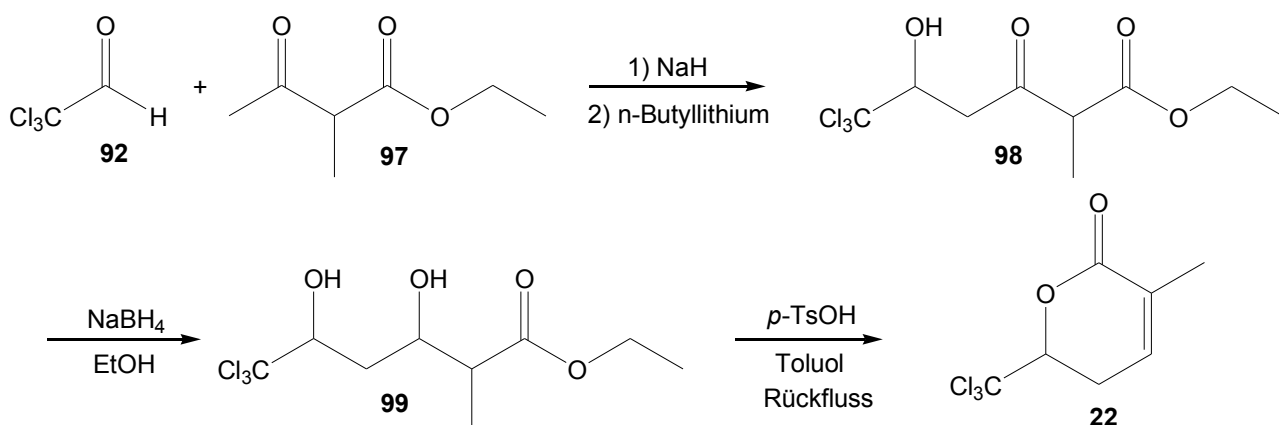
4.3.1.1 Synthese von 6-Trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on

Als Ausgangsverbindung für die Synthese von 6-Trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on (**96**) wurde Trichloracetaldehyd (**92**) gewählt, welches zusammen mit Acetessigsäureethylester (**93**) mittels der Dianionmethode^[59] zum Hydroxyketoester **94** gekuppelt wurde (Abb.34). Aufgrund der Elektrophilie und damit verbundenen Reaktivität der Trichlormethylgruppe von **92**, verlief diese Reaktion nur mit einer Ausbeute von 28 %. Die nachfolgende Reduktion der Ketogruppe mit NaBH_4 in Ethanol verlief problemlos mit 92 %iger Ausbeute (d.r. = 52 : 48). Anschliessend wurde das Diol **95** in Toluol mit p-Toluolsulfonsäure zu 55% zum Lacton **96** cyclisiert.

Abb.34: Syntheseroute für 6-Trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on (**96**)

4.3.1.2 Synthese von 3-Methyl-6-trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on

Die Syntheseroute für 3-Methyl-6-trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on (**22**) verlief analog zu der von **96**, nur dass Chloral **92** und 2-Methylacetessigsäureethylester (**97**) als Edukte in der Dianionreaktion^[59] verwendet wurden (Abb.35). Die Reaktion hatte hier ebenfalls eine nicht so gute Ausbeute (32 %). Zudem wurde die Reaktion durch die schlechte Löslichkeit des Dianionsalzes von 2-Methylacetessigsäureethylester (**97**) in THF im Vergleich zum Dianionsalz von Acetessigsäureethylester (**93**) erschwert. Die anschließende Reduktion lieferte das Diol **99** zu 96 %, welches dann zu 3-Methyl-6-trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on (**22**) cyclisiert werden konnte (Ausbeute: 78 %)

Abb.35: Syntheseroute für 3-Methyl-6-trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on (**22**)

4.3.2 Synthese enantiomerenreiner ungesättigter trichlormethylsubstituierter δ -Lactone

Bereits während der Diplomarbeit wurde eine Synthese für die enantiomerenreinen Trichlormethylactone **104** und **107** entwickelt (Abb.36).^[36] Ausgangspunkt lieferte dabei die Arbeit von *Shimizu et al.*^[60], die für das Hydroxylacton **109** ein Synthesekonzept ausgehend von enantiomerenreinem (S)- β -Trichlormethyl- β -Propiolacton (**100**) geliefert haben (Abb.37). Analog dieser Vorschrift wurde das β -Propiolacton **100** mit fünf Äquivalenten des Li-Enolats von Essigsäure-*tert*-butylester (**101**) bzw. 1.6 Äquivalenten des Li-Enolats von Propionsäure-*tert*-butylester (**105**) zu den enantiomerenreinen Hydroxyketoestern **102** und **25** umgesetzt. Diese Reaktion lief nur in schlechten Ausbeuten von 37 % ab und lieferte viel von einem bis dato uncharakterisiertem trichlorierten Nebenprodukt, welches zudem die säulenchromatographische Reinigung des Produktes erschwerte. Die nachfolgende Reduktion und Cyclisierung zu den entsprechenden Lactonen **104** und **107** verlief dagegen problemlos.

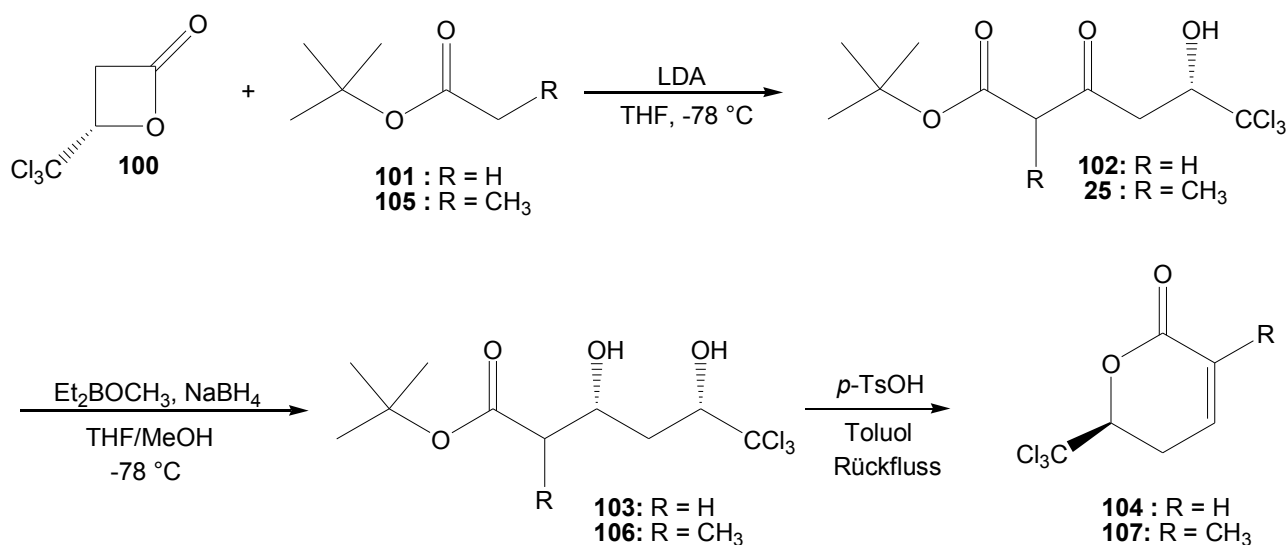
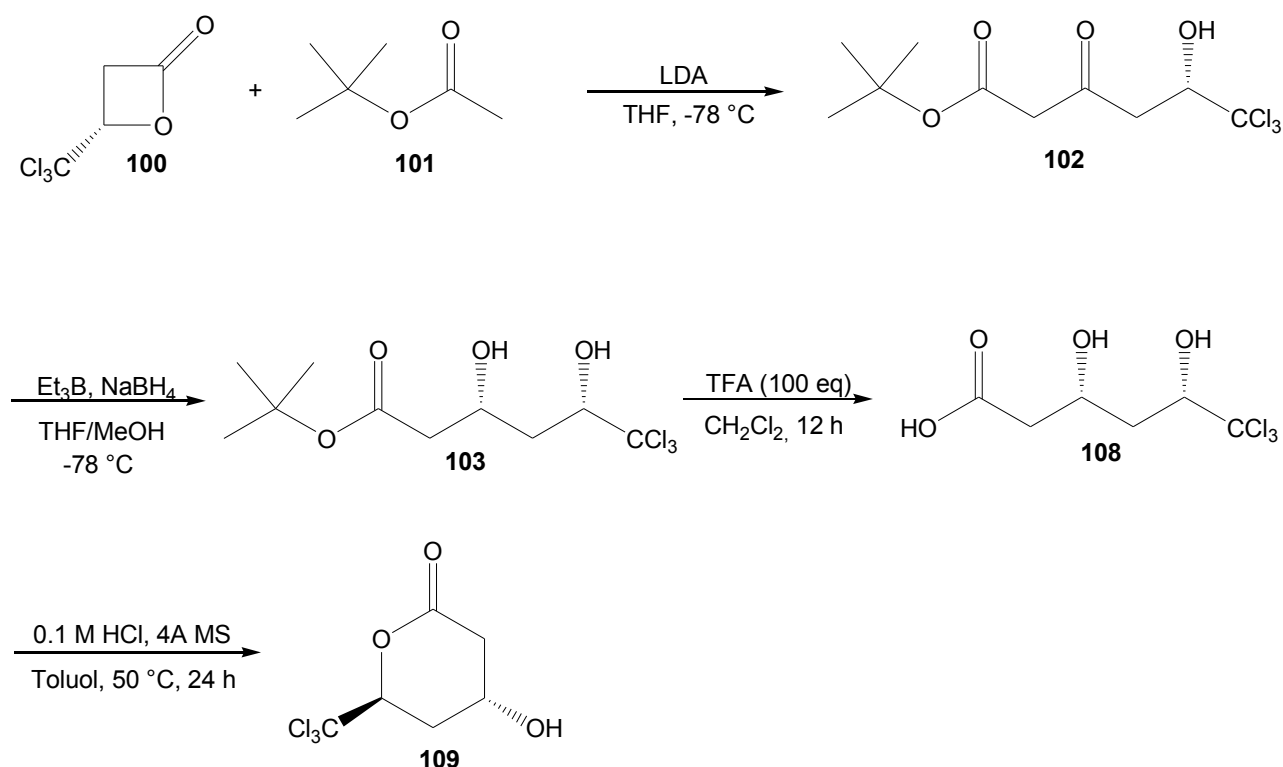
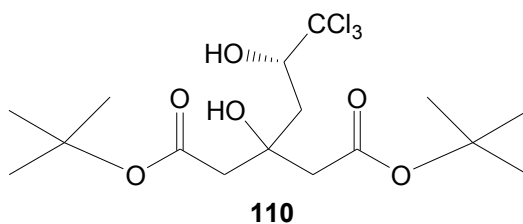


Abb.36: Syntheseroute aus der Diplomarbeit für die Trichlormethylactone **104** und **107**^[36]

Abb.37: Syntheseroute nach Shimizu *et al.* für das Hydroxylacton **109**^[60]

Während der vorliegenden Arbeit wurde nun der Versuch unternommen, die Ausbeute des ersten Reaktionschrittes zu verbessern, um so einen möglichst präparativ ertragreichen Zugang zu den ungesättigten Lactonen **104** und **107** zu bekommen, die wertvolle Schlüsselbausteine im Synthesekonzept für das Sigillin darstellen.

Dazu wurde die Reaktion erneut durchgeführt und das bei Umsetzung von fünf Äquivalenten des Li-Enolats von Essigsäure-*tert*-butylester (**101**) mit dem β -Propiolacton **100** erhaltene trichlorierte Nebenprodukt isoliert und anhand von zweidimensionalen NMR-Experimenten und durch ESI-MS charakterisiert. Anhand dieser Ergebnisse konnte der unbekannten Verbindung die in Abbildung 38 dargestellte Struktur zugeordnet werden.

Abb.38: Struktur des Nebenprodukts aus der Umsetzung von (S)- β -Trichlormethyl- β -Propiolacton (**100**) mit dem Li-Enolat von Essigsäure-*tert*-butylester (**101**)

Dieses Nebenprodukt entsteht durch den Angriff des Li-Enolats auf die Ketogruppe des gebildeten Hydroxyketoesters **102**. Das bedeutet, dass das als Edukt eingesetzte β -Propiolacton **100** und das Produkt der Reaktion um den Angriff des Li-Enolats miteinander konkurrieren (Abb.39).

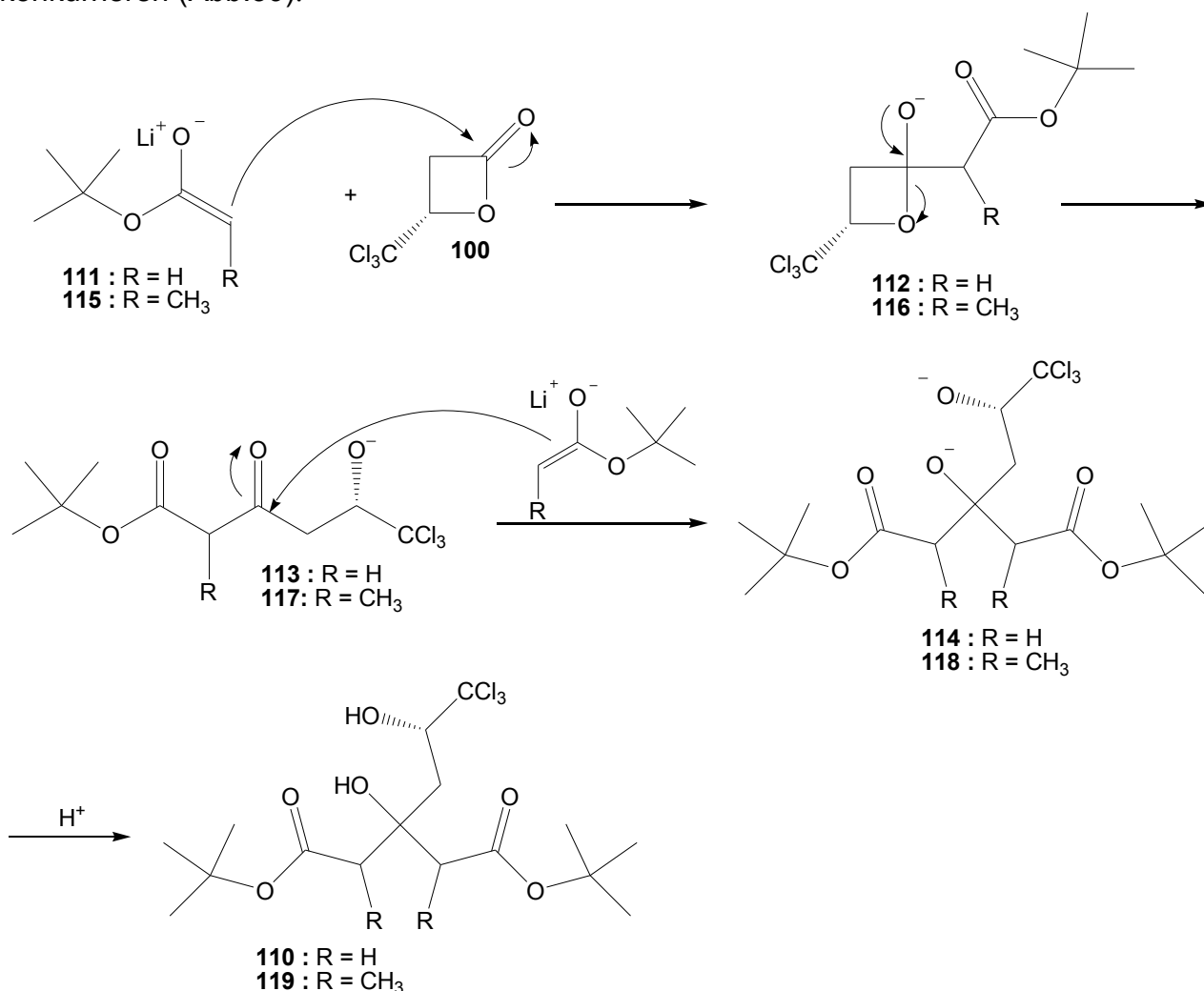


Abb.39: Vermutlicher Bildungsweg für das Nebenprodukt

Auch bei der Reaktion von 1.6 Äquivalenten des Li-Enolats von Propionsäure-*tert*-butylester (**105**) mit dem β -Propiolacton **100** entsteht das entsprechende zweifach substituierte Nebenprodukt **119** nach dem gleichen Schema (Abb.39), aber zu einem etwas geringeren Anteil, was auf die sterische Hinderung durch die Methylgruppe hindeutet. Nachdem die Nebenprodukte der Reaktion charakterisiert waren, wurde versucht, den Anteil der zweifachen Substitution durch Variation der Reaktionsbedingungen zurückzudrängen (Tab.4). Da der Angriff auf das Produkt

offensichtlich durch den Überschuss des Enolats verursacht wird, wurde dieses in einer geringeren Menge eingesetzt. Das resultierte jedoch darin, dass die Reaktion sehr langsam ablief und trotz langer Reaktionszeiten das β -Propiolacton **100** kaum reagierte.

Tabelle 4: Reaktionsbedingungen der Reaktion des β -Propiolacton **100** und den Li-Enolaten von **101** und **105**

Li-Enolat von	Äquiv.	β -Propiolacton dazu bei	Temp.	Reaktionsdauer	Produkt (GC-MS-Ausbeute)
(1) <i>tert</i> -Butylacetat	5	-78 °C (Enolat) RT (β -Lacton)	-70 °C bis -10 °C	4 h	11 %
(2) <i>tert</i> -Butylacetat	2	-100 °C (Enolat) -70 °C (β -Lacton)	bis -60 °C	40 min	16 %
(3) <i>tert</i> -Butylacetat	1.6	-78 °C (Enolat) -10 °C (β -Lacton)	-78 °C bis -65 °C	3.5 h	21 %
(4) Menthylacetat	1.6	-78 °C (Enolat) RT (β -Lacton)	-78 °C	3 h	0 %
(5) Bornylacetat	1.6	-78 °C (Enolat) RT (β -Lacton)	-78 °C	5 h	0 %
(6) <i>tert</i> -Butylpropionat	1.6	-130 °C (Enolat) -100 °C (β -Lacton)	bis -60 °C	1 h	32 %
(7) <i>tert</i> -Butylpropionat	1.6	-100 °C (Enolat) -55 °C (β -Lacton)	bis -55 °C	40 min	37 %
(8) <i>tert</i> -Butylpropionat	1.5	-100 °C (Enolat) -90 °C (β -Lacton)	-78 °C bis -70 °C	1.5 h	7 %
(9) <i>tert</i> -Butylpropionat	1.05	-100 °C (Enolat) -70 °C (β -Lacton)	-78 °C bis -70 °C	4 h	2 %
(10) <i>tert</i> -Butylpropionat	1.05	-95 °C (Enolat) -85 °C (β -Lacton)	bis -10 °C	über Nacht	12 %

Die Bildung des Nebenproduktes konnte auf diese Weise dennoch nicht unterbunden werden. Auch die Verwendung von sterisch sehr gehinderten Estern wie z.B. Menthylacetat oder (-)-Bornylacetat ((**4**) und (**5**)), schlug fehl. Diese waren unter den Reaktionsbedingungen nicht stabil genug und setzten Menthol und (-)-Borneol frei. Die resultierende Hydroxyoxoketosäure konnte nicht isoliert werden. Sie verblieb vermutlich aufgrund ihrer sehr hohen Polarität in der wässrigen Phase. In einem anderen Versuch wurde das β -Propiolacton **100** vor Zugabe zur Enolatlösung mit TiCl_4 versetzt, um es für

einen Enolatangriff zusätzlich zu aktivieren. Das äusserte sich aber in einer schlechteren Reaktivität, vermutlich wegen der sterischen Abschirmung durch die Lewis-Säure.

Da es nicht gelungen ist, die Reaktionsbedingungen der Reaktion so zu optimieren, dass die Ausbeute des Produktes gestiegen ist und zudem seine säulenchromatographische Reinigung aufgrund des Nebenprodukts schwierig war, wurde ein neuer Ansatz zur Darstellung der Hydroxyketoester **102** und **25** gewählt.

4.3.2.1 Synthese von (S)-6-Trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on und (S)-3-Methyl-6-trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on

Das β -Propiolacton **100** wurde zunächst einer Ringöffnung zum β -Hydroxyethylester **120** in Ethanol unter Anwesenheit katalytischer Mengen *p*-Toluolsulfonsäure unterzogen (Abb.40).^[61] Diese Reaktion verlief fast quantitativ.

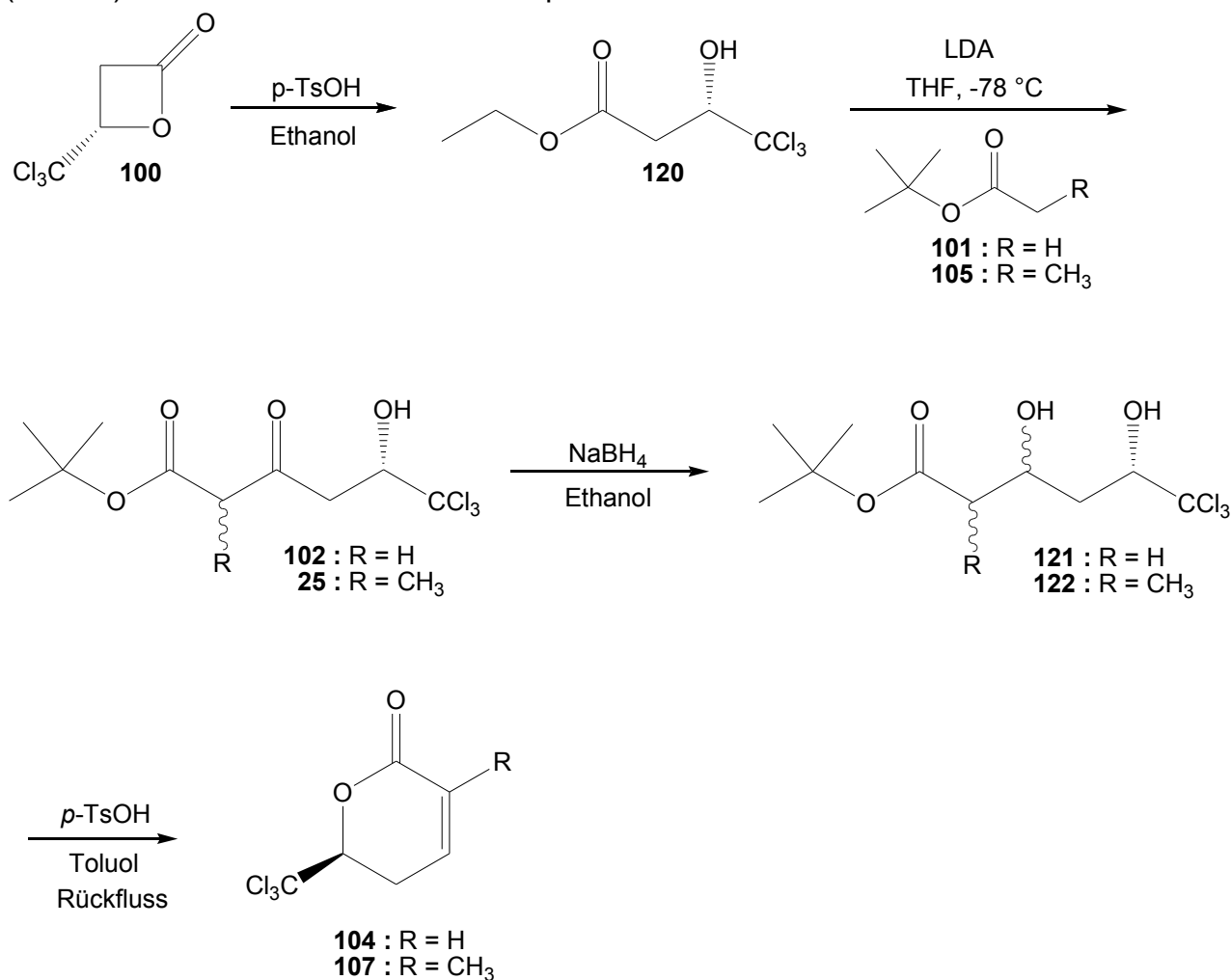


Abb.40: Verbesserte Syntheseroute für die Darstellung der enantiomerenreinen Lactone **104** und **107**

Der β -Hydroxyethylester **120** wurde dann erst mit dem entsprechenden Li-Enolat in einer gekreuzten Claisen-Ester-Kondensation zu den gewünschten Hydroxyketoestern **102** und **25** in Ausbeuten von 70 bis 74 % umgesetzt.

Die nachfolgende Reduktion zu den Diolen **121** und **122** wurde nicht enantioselektiv mit NaBH_4 in Ethanol durchgeführt (Ausbeute 73 % bzw. 91 %), da das Stereozentrum in β -Position bei der nachfolgenden Cyclisierung zu den ungesättigten Lactonen **104** und **107** verloren geht. (S)-6-Trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on (**104**) und (S)-3-Methyl-6-trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on (**107**) wurden in einer Ausbeute von 64 % bzw. 70 % erhalten.

Die Cyclisierung zum ungesättigten Lacton **107** lieferte zudem zu einem geringen Anteil (13 %) als Nebenprodukt das Hydroxylacton **123** als Diastereomergemisch (d.r. = 78 : 22) (Abb.41).

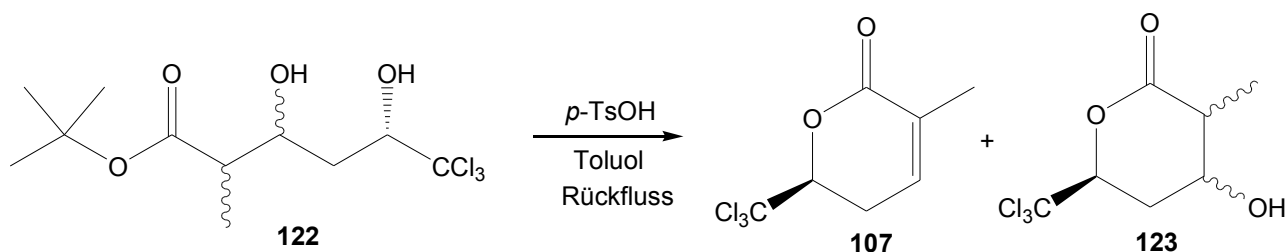


Abb.41: Bildung des Hydroxylactons **123**

Zusammengefasst wurde eine Syntheseroute für die ungesättigten Trichlormethylactone **96** und **22** in racemischer Form entwickelt. Die Syntheseroute für die enantiomerenreinen Lactone konnte im Vergleich zur Diplomarbeit verbessert werden. Die Lactone **22**, **96**, **104** und **107** stellen wichtige Vorläufer für den Anbau des zweiten Ringes im Sigillin mittels Diels-Alder-Reaktion oder Michael-Addition dar. Damit beschäftigen sich die nächsten Kapitel.

4.4 Funktionalisierung von ungesättigten trichlormethylsubstituierten δ -Lactonen durch Diels-Alder-Reaktion

Um eine Syntheseroute in Richtung des Strukturvorschlags **11**, der für das Sigillin das 6,6-Ringsystem mit exocyclischer 1,1-Dichlordoppelbindung postuliert, aufzuzeigen, sollte untersucht werden, ob die ungesättigten Lactone **22**, **96**, **104** und **107** geeignet sind, um als Dienophile in einer Diels-Alder-Reaktion zu fungieren.

Exkurs: Diels-Alder-Reaktion in der Naturstoffsynthese

Die im Jahre 1928 von Otto Diels und Kurt Alder entdeckte Diels-Alder-Reaktion gehört neben der Metathese, Grignard- und Wittig-Reaktion zu den wichtigsten Methoden der C-C-Bindungsknüpfung.^[62] Mit ihrer Hilfe kann ein Cyclohexanring mit bis zu vier Stereozentren generiert werden. Die Diels-Alder-Reaktion ist als eine $[\pi 4_s + \pi 2_s]$ Cycloaddition klassifiziert, an der 4 + 2 π -Elektronen beteiligt sind und die hinsichtlich beider Komponenten suprafacial verläuft. In dieser pericyclischen Reaktion reagiert das LUMO eines elektronenarmen Olefins (Dienophil) mit dem HOMO eines elektronenreichen Diens (Diels-Alder-Reaktion mit normalem Elektronenbedarf) bzw. das HOMO eines elektronenreichen Olefins mit dem LUMO eines elektronenarmen Diens (Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf) stereospezifisch unter Bildung des entsprechenden *cis*-Adduktes. Anhand der *Alder*-Regel lässt sich der stereochemische Verlauf der Reaktion vorhersagen, da sich Dienophile in zwei möglichen Orientierungen an das Dien anlagern können (exo-Produkt = thermodynamisch stabiler, endo-Produkt = kinetisch bevorzugt). Demnach wird bei Dienophilen, an die ein ungesättigter Substituent gebunden ist, das endo-Produkt begünstigt, da im Übergangszustand zusätzlich eine Wechselwirkung zwischen dem Substituent am Dienophil und den π -Elektronen des Diens stattfindet (sekundäre Orbital-Wechselwirkungen), weshalb das endo-Produkt kinetisch kontrolliert bevorzugt entsteht. Die Diels-Alder-Reaktion kann sowohl als intermolekulare, als auch intramolekulare sowie in Form einer Hetero-Diels-Alder-Reaktion stattfinden. Zahlreiche Faktoren können den Verlauf von Diels-Alder-Reaktionen hinsichtlich Reaktivität, Regioselektivität und Stereochemie beeinflussen. Dazu gehören Substituenten am Dien und Dienophil, Temperatur, Druck, Lewis-Säuren, das Reaktionsmedium sowie die Anwendung spezieller chemischer und physikalischer

Methoden.^{[63],[64]} Aufgrund ihrer Vielseitigkeit ermöglicht die Diels-Alder-Reaktion die Synthese sehr komplexer Molekülstrukturen wie sie z.B. in Naturstoffen vorzufinden sind. Häufig kommt die Diels-Alder-Reaktion während einer einzigen Reaktionssequenz mehrmals zur Anwendung, z.B. in Form einer inter- als auch intramolekularen Reaktion wie bei der Totalsynthese des pentacyclischen Diterpens Myrocin C **129** von *Danishefsky et al.* (Abb.42).^{[65],[66]}

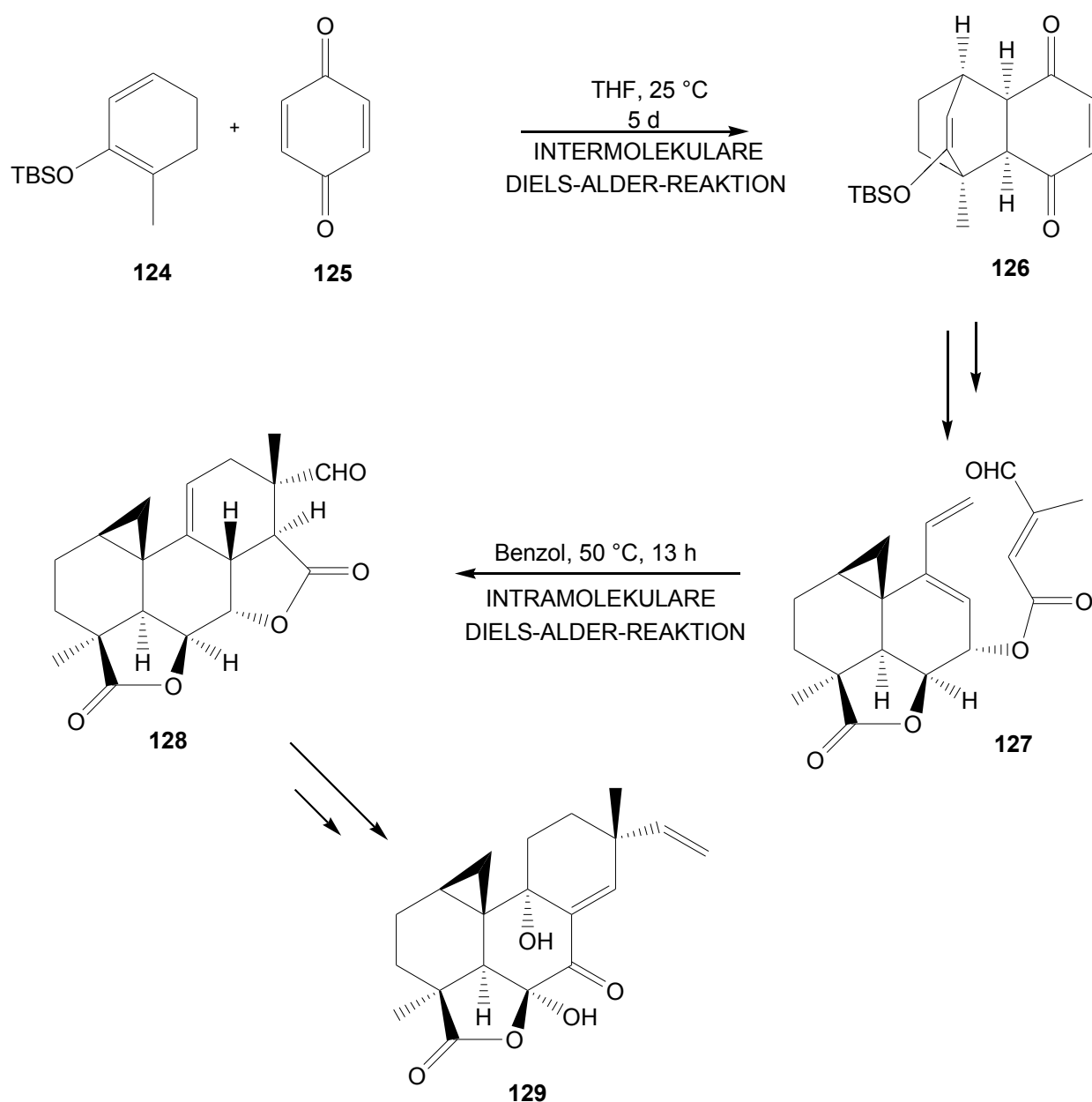


Abb.42: Totalsynthese von Myrocin C **129** nach *Danishefsky et al.*^{[65],[66]}

In der Literatur sind kaum Beispiele beschrieben, in denen Lactone, im Gegensatz zu

Acrylestern jeglicher Art, an Diels-Alder-Reaktionen teilnehmen. Sie gelten als eher schlechte Dienophile, die nur mit sehr elektronenreichen Dienen unter sehr drastischen Bedingungen wie z.B. unter Hochdruck reagieren.^[67] Ein Beispiel dafür ist die Reaktion von 5-Methyl-5H-furan-2-on (**130**) mit *trans*-1-Methoxy-3-(trimethylsilyloxy)-1,3-butadien (**131**) (Danishefsky-Dien), die bei einem Überdruck von 10 kbar durchgeführt wurde und nach 48 Stunden das endo-Produkt **132** in 90 %iger Ausbeute lieferte. Der vorherige Versuch, die beiden Komponenten in kochendem Toluol unter Atmosphärendruck und 65 Stunden Reaktionszeit miteinander zu kuppeln, war gescheitert.^[67]

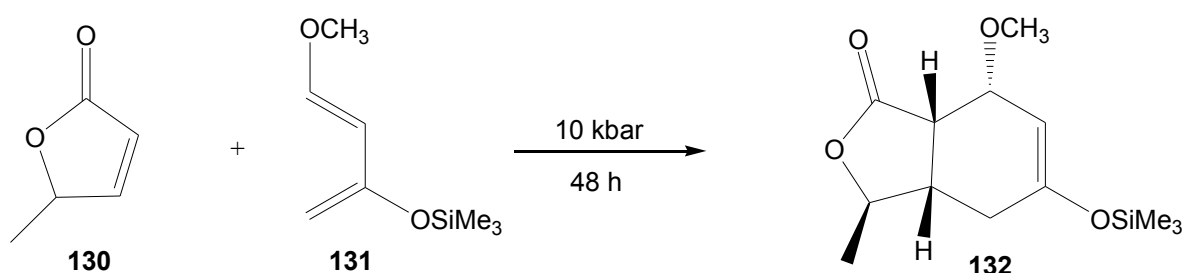


Abb.43: Diels-Alder-Reaktion von 5-Methyl-5H-furan-2-on (**130**)^[67]

Auch die Reaktion von 5,6-Dihydropyran-2-on (**133**) mit dem push-pull-Dien **134** war unter normalen thermischen und lewissäurekatalysierten Bedingungen nicht möglich und erforderte drastischere Bedingungen. Bei 17 kbar und 50 °C konnte jedoch nach 48 Stunden das Addukt **135** zu 75 % erhalten werden.^[68]

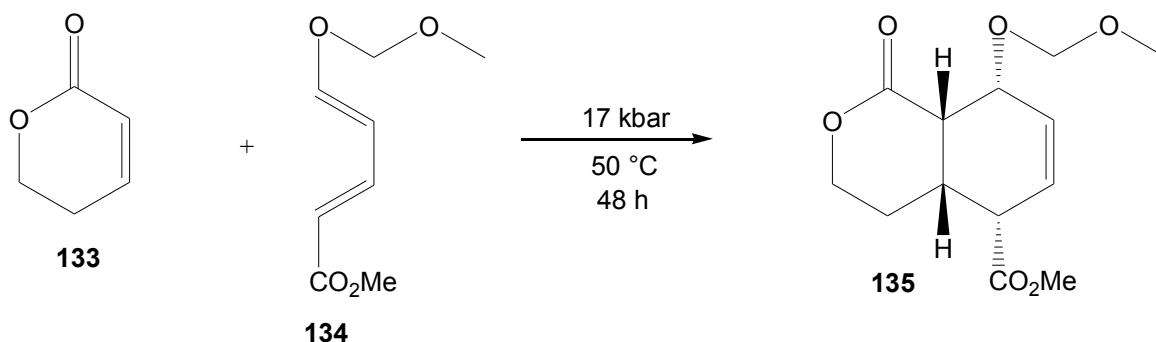


Abb.44: Diels-Alder-Reaktion von 5,6-Dihydropyran-2-on (**133**)^[68]

Nichtsdestotrotz sollte die Reaktivität der synthetisierten Trichlormethylactone **22**, **96**, **104** und **107** gegenüber einigen Dienen näher untersucht werden, um herauszufinden, ob die Diels-Alder-Reaktion als mögliche Syntheseroute für den Aufbau des zweiten Ringes im Sigillin-Strukturvorschlag **11** in Frage kommt.

4.4.1 Diels-Alder-Reaktionen von (S)-3-Methyl-6-trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on

4.4.1.1 Diels-Alder-Reaktionen mit (E,E)-1,4-Diacetoxy-1,3-butadien

Als erstes sollte die Reaktivität von (S)-3-Methyl-6-trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on (**107**) gegenüber dem kommerziell erhältlichen (E,E)-1,4-Diacetoxy-1,3-butadien (**136**) untersucht werden, da die resultierenden Diels-Alder-Addukte endo-**137** und exo-**138** geeignete Vorläufer sind, um sie weiter zu einem verwandten Sigillin-Derivat zu funktionalisieren (Abb.45). Die Reaktionsbedingungen, bei denen die Versuche durchgeführt wurden und die Ergebnisse der GC-MS-Untersuchungen der jeweiligen Reaktionslösungen sind in Tabelle 5 dargestellt.

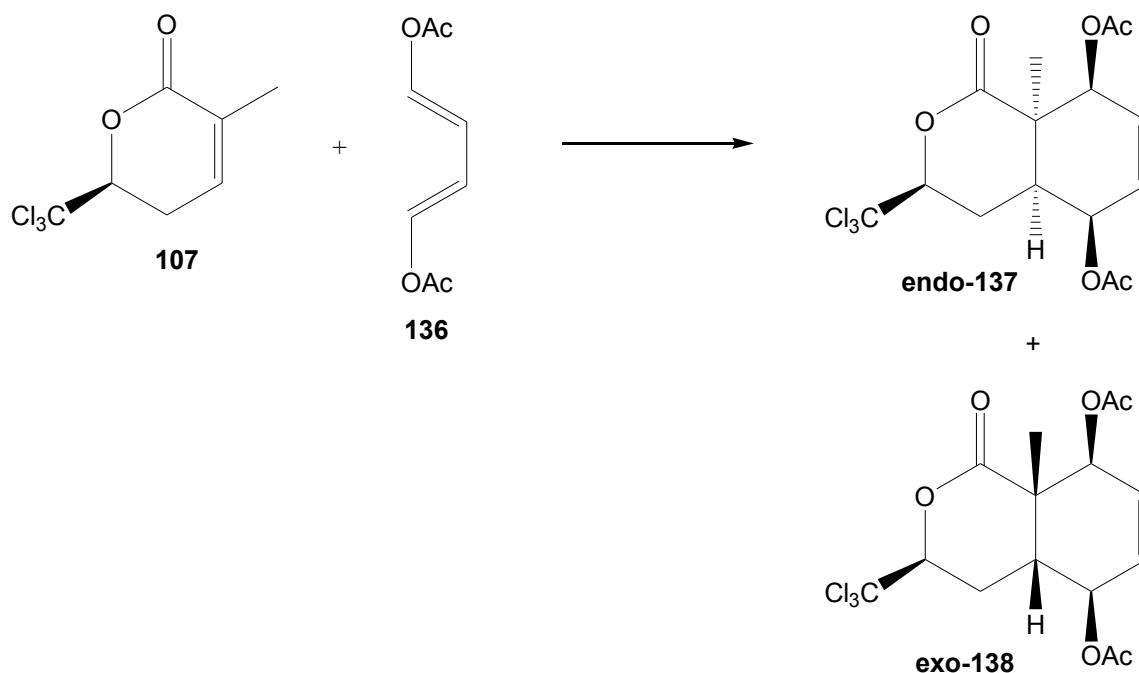


Abb.45: Diels-Alder-Reaktion von (S)-3-Methyl-6-trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on (**107**) mit (E,E)-1,4-Diacetoxy-1,3-butadien (**136**)

Wie Tabelle 5 deutlich macht, zeigt Lacton **107** nur schlechte Reaktivität in der Diels-Alder-Reaktion mit dem Dien **136**. Nur bei sehr hohen Reaktionstemperaturen wie z.B. in kochendem Decalin (Eintrag (**7**)) oder bei noch drastischeren Bedingungen (Bombenrohr, Eintrag (**13**)) entsteht das Produkt, aber insgesamt nur in schlechten Ausbeuten. In Toluol reagieren die Edukte überhaupt nicht miteinander ((**1**)), zudem scheint sich das (E,E)-1,4-

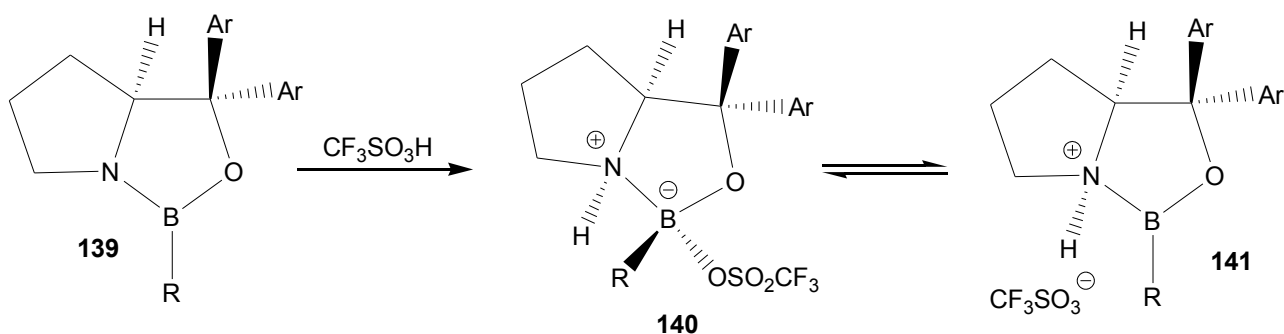
Diacetoxy-1,3-butadien (**136**) schnell zu zersetzen, denn nach 15 Stunden waren trotz des 1:1 Verhältnisses zu Beginn der Reaktion, nur noch 18 % vorhanden, wohingegen das Lacton noch zu 82 % vorlag.

Tabelle 5: Reaktionsbedingungen Diels-Alder-Reaktion von **107** mit (*E,E*)-1,4-Diacetoxy-1,3-butadien (**136**)

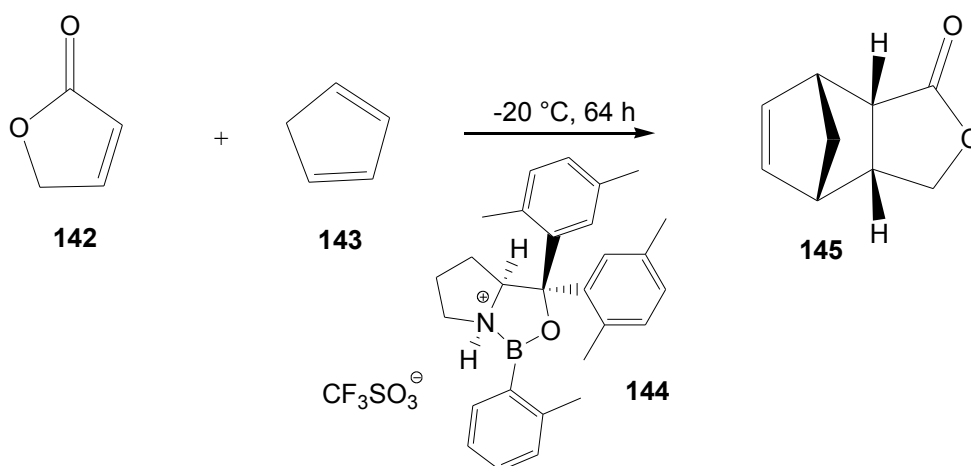
107 / 136	LSM	Lewisäure	Temp.	t	Sonstige Bed.	137+138 (GC-MS)
(1) 1 / 1	Toluol	-	reflux	15 h	-	-
(2) 1.1 / 1	Xylol	-	reflux	17 h	-	0.4 %
(3) 1 / 2	Benzol	0.5 eq BF ₃	reflux	17 h	-	-
(4) 1 / 1	Benzol	1 eq AlCl ₃	RT	25 h	-	-
(5) 1 / 2	Toluol	0.25 eq TPFB	reflux	24 h	-	-
(6) 1 / 4	CH ₂ Cl ₂	0.8 eq 139 / CF ₃ SO ₃ H	-78 - +10 °C	19 h	-	-
(7) 1 / 1	Decalin	-	reflux	72 h	-	10 %
(8) 1 / 1	Decalin	1 eq AlCl ₃	reflux	24 h	-	4.8 %
(9) 1 / 2	Decalin	1 eq TPFB	reflux	24 h	-	4.2 %
(10) 1.5 / 1	Xylol	-	150 °C	48 h	Autoklav, N ₂	-
(11) 1 / 1.2	Toluol	-	110 °C	7 h	Autoklav, 12 bar, Ar	-
(12) 1 / 5	5 M LiClO ₄ -Et ₂ O	-	RT	72 h	-	-
(13) 1 / 2	Toluol	-	200 °C	22 h	Bombenrohr	0.5 %

In kochendem Xylol konnten nach 17 Stunden etwa 0.4 % Produkt im GC-MS detektiert werden (**(2)**). Die Verwendung von Lewis-Säuren konnte leider nicht zu einer höheren Reaktivität von **107** beitragen und zudem führten diese zu einer schnelleren Zersetzung des ohnehin nicht sehr stabilen Diacetoxy-Butadiens (**(3)** – **(6)**, **(8)** – **(9)**).

Weder BF₃·OEt₂, noch AlCl₃, die durchaus gängige Lewis-Säuren zur Erhöhung der Reaktivität darstellen^[64], als auch Tris(pentafluorophenyl)boron (TPFB), das eine thermisch sehr stabile Lewisäure ist^[69] und somit bei thermischen Diels-Alder-Reaktionen, die hohe Temperaturen erfordern, verwendet werden kann, führten zur Bildung des Adduktes. In der Literatur ist beschrieben, dass chirale Oxazaborolidine **139** durch Protonierung mit Trifluormethansulfonsäure in sehr reaktive kationische Lewis-Säuren des Typs **140** bzw. **141** überführt werden können, die sehr gute Ausbeuten und Enantioselektivitäten mit den unterschiedlichsten Dien und Dienophilen liefern (Abb.46).^[70]

Abb.46: chirale Oxazaborolidone als Lewissäuren^[70]

Ein Beispiel dafür ist die Reaktion von 5H-Furan-2-on (**142**) mit Cyclopentadien (**143**), die bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$, nach 64 Stunden Reaktionszeit und Verwendung des Oxazaborolidins **144** mit $\text{R} = o\text{-Tolyl}$ und $\text{Ar} = 3,5\text{-dimethylphenyl}$ in 94 %iger Ausbeute und einem Enantiomerenüberschuss von $\text{ee} = 90\text{ } \%$ das Addukt **145** liefert (Abb.47).^[71] Dabei wurde ermittelt, dass der Substituent R am Bor für die Enantioselektivität verantwortlich ist.^[70]

Abb.47: Diels-Alder-Reaktion mit kationischem Oxazaborolidin als Lewis-Säure^[71]

Bei der Diels-Alder-Reaktion des Trichlormethylactons **107** mit dem Diacetoxybutadien **136** wurde das Oxazaborolidin **139** mit $\text{R} = \text{CH}_3$ und $\text{Ar} = \text{Phenyl}$ verwendet. Doch auch nach 19 Stunden konnte keinerlei Bildung an Produkt festgestellt werden.

Als nächstes wurde die Reaktion in Decalin als Lösungsmittel durchgeführt ((**7**)). Das Lacton und das Butadien wurden im Verhältnis 1:1 eingesetzt und drei Tage lang bei ca. $190\text{ }^\circ\text{C}$ gekocht. Die GC-MS-Untersuchung der Reaktionslösung zeigte, dass etwa 10 % an Produkt in drei isomeren Formen entstanden waren, die jedoch nicht isoliert und weiter charakterisiert wurden. Ausserdem konnte beobachtet werden, dass das Butadien

teilweise eine Diels-Alder-Reaktion mit sich selbst eingeht und ein Diaddukt zu 4 % als Nebenprodukt („Butadiennebenprodukt“) bildet. Trotzdem waren nach drei Tagen noch 58 % an Lacton übrig, während sich das Butadien so gut wie ganz zersetzt hatte. Die Reaktion wurde ein zweites und drittes Mal in Decalin durchgeführt, allerdings einmal unter Zugabe von einem Äquivalent AlCl_3 (Eintrag **(8)**) und einmal unter Zugabe von einem Äquivalent Tris(pentafluorophenyl)boron (TPFB) (Eintrag **(9)**). Bei Verwendung von AlCl_3 zersetzte sich das Butadien viel schneller als in der Reaktion ohne. Das gewünschte Produkt war zu 4.8 % entstanden, das Butadiennebenprodukt zu 2.4 %. Bei Verwendung von TPFB wurden wegen der schnellen Zersetzung zwei Äquivalente an Butadien eingesetzt. Nach 24 Stunden wurden 4.2 % Produkt und 2.3 % Butadiennebenprodukt erhalten.

Weiterhin wurde die Reaktion im Autoklaven durchgeführt (in Xylol bei 150 °C unter Stickstoffatmosphäre (**(10)**) und in Toluol bei 110 °C und 12 bar unter Argonatmosphäre (**(11)**). Beide Male wurde kein Produkt erhalten.

In der Literatur ist beschrieben, dass Diels-Alder-Reaktionen, die in 5 M $\text{LiClO}_4\text{-Et}_2\text{O}$ -Lösung als Reaktionsmedium durchgeführt werden, schnell und selektiv unter milden Bedingungen ablaufen.^[72] Reaktionen, die normalerweise hohe Temperaturen oder hohe Drücke benötigen, wie z.B. Reaktionen an denen Furan beteiligt ist, laufen schon bei Raumtemperatur ab.^[73] Für diesen Effekt ist zum einen der hohe „innere“ Druck verantwortlich, der durch die Auflösung des Salzes in Diethylether hervorgerufen wird^[73] und zum anderen die Lewis-Säure-Katalyse des Lithium-Kations^[74] bzw. eine Kombination dieser beiden Effekte.^[75] Jedoch gelang es auch auf diese Art und Weise nicht (**(12)**), das Diels-Alder-Addukt zu erhalten. Schliesslich wurde die Reaktion in einem Bombenrohr bei 200 °C in Toluol für 22 Stunden durchgeführt (**(13)**). Dabei wurden 0.5 % Produkt und 6 % Butadiennebenprodukt erhalten. Das Lacton lag noch zu 46 % vor, das Dien zu 41 %. Da die Reaktivität von **107** gegenüber dem Diacetoxybutadien **136** insgesamt schlecht war, sollte die Reaktion nun anhand anderer elektronenreicherer Diene untersucht werden.

4.4.1.2 Diels-Alder-Reaktion mit 2,3- Dimethoxybutadien

Ein besonders elektronenreiches Dien stellt das kommerziell erhältliche 2,3-Dimethoxybutadien (**146**) dar, welches bevorzugt das endo-Addukt **147** liefern sollte.

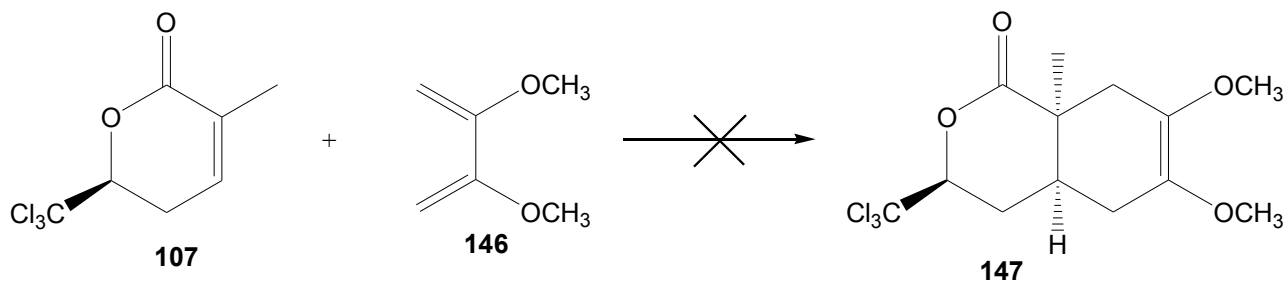


Abb.48: Diels-Alder-Reaktion mit 2,3-Dimethoxybutadien (**146**)

Das Lacton **107** wurde mit zwei Äquivalenten des Diens **146** 24 Stunden lang in Toluol gekocht. Es konnte jedoch keine Reaktion beobachtet werden. Als nächstes wurde das Dien **146** selbst als Lösungsmittel verwendet und mit dem Lacton **107** 8 Stunden lang gekocht. Es waren dabei laut GC-MS immer noch 25 % des Lactons übrig und das Dien hatte teilweise mit sich selbst reagiert. Zudem wurde eine Reihe undefinierter Substanzen erhalten, die nicht näher charakterisiert wurden. Produkt **147** konnte allerdings nicht gewonnen werden. Die Durchführung der Reaktion in einer verschmolzenen Ampulle (Bombenrohr) 22 Stunden lang bei 150 °C in Toluol und mit einem Äquivalent des Diens brachte ebenfalls nicht den gewünschten Erfolg.

4.4.1.3 Diels-Alder-Reaktion mit (*E,E*)-1,4-Bis-(*tert*-butyldimethylsilanyloxy)-1,3-butadien

Das TBDMS-Analogon **148** zum Diacetoxymethylenbutadien **136** sollte elektronenreicher sein und somit reaktiver gegenüber (*S*)-3-Methyl-6-trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on (**107**). Die Darstellung erfolgte durch Umsetzung von (*E,E*)-1,4-Diacetoxymethylenbutadien (**136**) mit fünf Äquivalenten Methyllithium und anschliessendem Abfangen mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid.^[76]

Die Diels-Alder-Reaktion wurde im Bombenrohr (1.5 eq **148**, Toluol, 200 °C, 16 h) durchgeführt und lieferte kein Produkt (Abb.49).

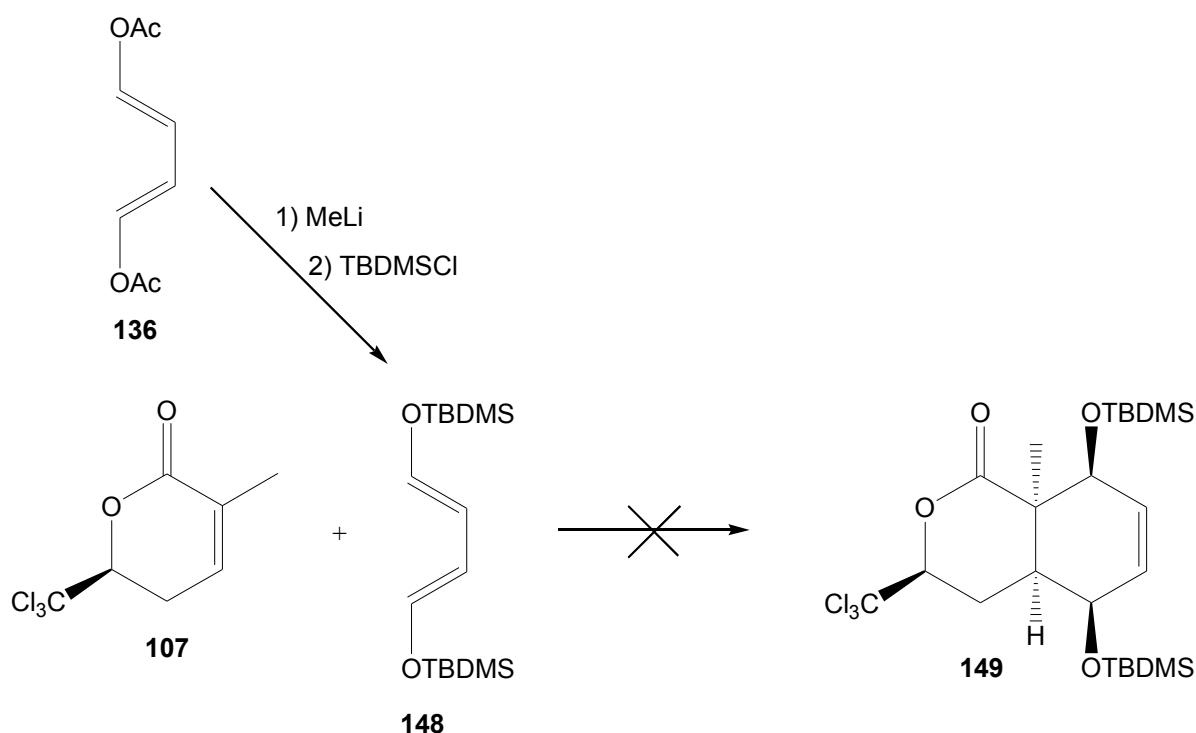
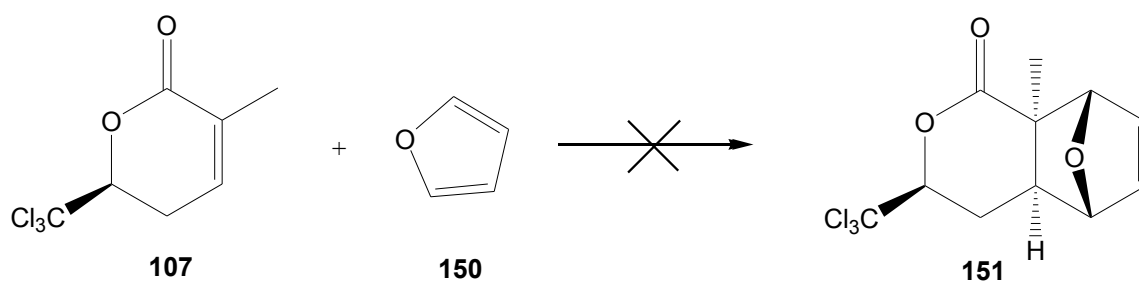


Abb.49: Darstellung von *(E,E)*-1,4-Bis-*(tert*-butyldimethylsilanyloxy)-1,3-butadien (**148**) und Diels-Alder-Reaktion

4.4.1.4 Diels-Alder-Reaktion mit Furan

Als nächstes sollte das Lacton **107** mit Furan (**150**) umgesetzt werden. Furan (**150**) gilt aufgrund seiner Aromatizität als eher schlechtes Dien für die Diels-Alder-Reaktion und reagiert deswegen erst bei hohen Drücken von 10-20kbar.^[77] Hohe Temperaturen anzuwenden ist nicht möglich, da die Cycloadditionsprodukte bei den thermischen Bedingungen eine Cycloreversion eingehen.^[78] Als Reaktionsmedium wurde daher aus den bereits genannten Gründen eine 5 M- $\text{LiClO}_4\text{-Et}_2\text{O}$ -Lösung verwendet, die, wie schon erwähnt, aufgrund ihres „inneren“ Drucks reaktionsträge Diels-Alder-Reaktionen schon bei Raumtemperatur ablaufen lässt.^{[72],[73]} Es wurden zehn Äquivalente Furan (**150**) eingesetzt und 12 Stunden bei Raumtemperatur mit dem Lacton **107** gerührt. Leider blieb auch dieser Versuch ohne Erfolg.

Abb.50: Diels-Alder-Reaktion mit Furan (**150**)

Daraufhin wurden keine weiteren Versuche mehr unternommen, das ungesättigte Lacton **107** in einer Diels-Alder-Reaktion umzusetzen. Die schlechte Reaktivität von (S)-3-Methyl-6-trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on (**107**) lässt sich wahrscheinlich auf die in α -Position befindliche Methylgruppe zurückführen. Deswegen wurde im folgenden untersucht, ob die Diels-Alder-Reaktivität besser ist, wenn keine α -Methylgruppe im Lacton vorhanden ist.

4.4.2 Diels-Alder-Reaktionen von 6-Trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on

4.4.2.1 Diels-Alder-Reaktion mit (*E,E*)-1,4-Diacetoxy-1,3-butadien

Zunächst wurde 6-Trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on (**96**) ebenfalls mit (*E,E*)-1,4-Diacetoxy-1,3-butadien (**136**) umgesetzt. Die Reaktion sollte die Addukte *endo*-**152** und *exo*-**153** liefern (Abb.51). In Tabelle 6 sind die Ergebnisse der unterschiedlichen Versuche dargestellt.

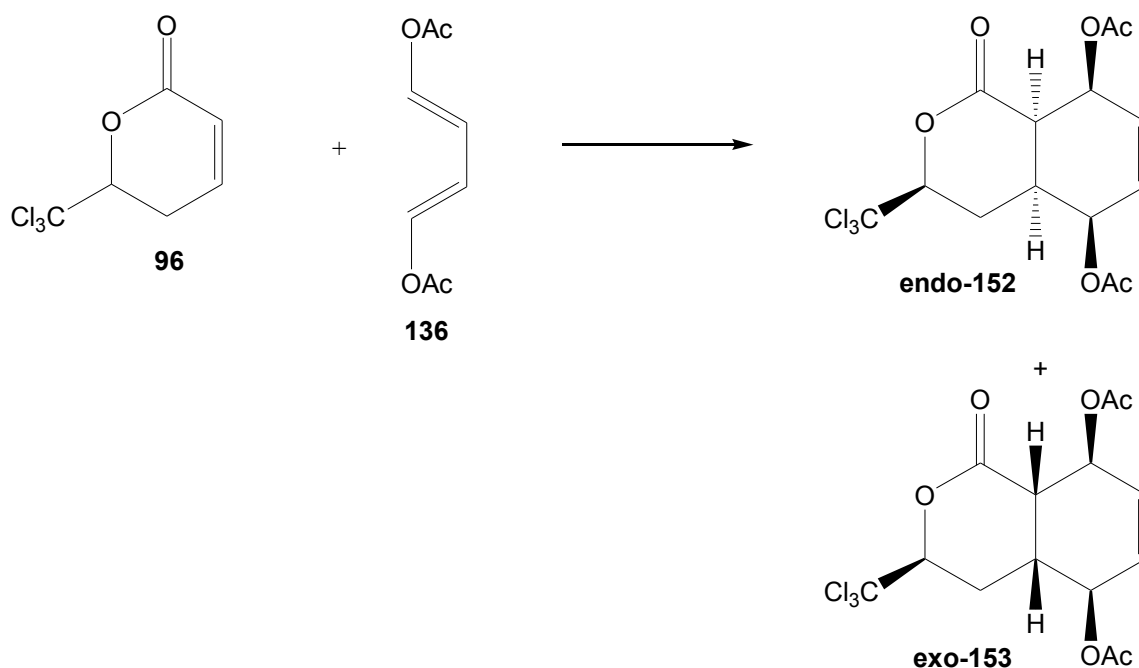


Abb.51: Diels-Alder-Reaktion von 6-Trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on (**96**) mit Diacetoxybutadien **136**

Tabelle 6: Reaktionsbedingungen Diels-Alder-Reaktion von **96** mit (*E,E*)-1,4-Diacetoxy-1,3-butadien (**136**)

96 / 136	LSM	Lewissäure	Temp.	t	Sonstige Bed.	152+153 (GC-MS)
(1) 1 / 1.5	Toluol	-	reflux	39 h	-	-
(2) 1 / 2	Xylol	-	reflux	46 h	-	0.8 %
(3) 1 / 2	Decalin	-	reflux	24 h	-	5.2 %
(4) 1 / 2	Decalin	-	reflux	72 h	-	0.1 %
(5) 1 / 2	CH ₂ Cl ₂	0.5 eq BF ₃	-40 °C => RT	48 h	-	-
(6) 1 / 3	CH ₂ Cl ₂	0.1 eq Sc(OTf) ₃	0 °C => RT	17 h	-	-
(7) 1 / 3	Toluol	-	150 °C	23 h	Autoklav, N ₂	-
(8) 1 / 2	Toluol	-	170 °C	27 h	Bombenrohr	10 %
(9) 1 / 2	Toluol	-	170 °C	77 h	Bombenrohr	1.6 %

Dabei ergab sich, dass die Reaktion in kochendem Toluol überhaupt nicht statt fand (Eintrag **(1)**). Bei Verwendung von Xylol konnte nach 20 Stunden noch keine Reaktion registriert werden (**(2)**). Erst nach 46 Stunden waren laut GC-MS 0.8 % des Produkts entstanden, allerdings fand aufgrund der fehlenden Methylgruppe in α -Position des Lactons und der guten Acetatabgangsgruppe unter den thermischen Bedingungen auch zu 1.2 % Eliminierung zum Nebenprodukt **154** statt (Abb.52). Ausserdem wurde auch hier wiederum das „Butadiennebenprodukt“ zu 0.7 % gebildet. Verlängerung der Reaktionszeit auf 72 Stunden bewirkte eine Abnahme an Produkt, da dann bevorzugt Eliminierung auftrat und mehr von **154** gebildet wurde.

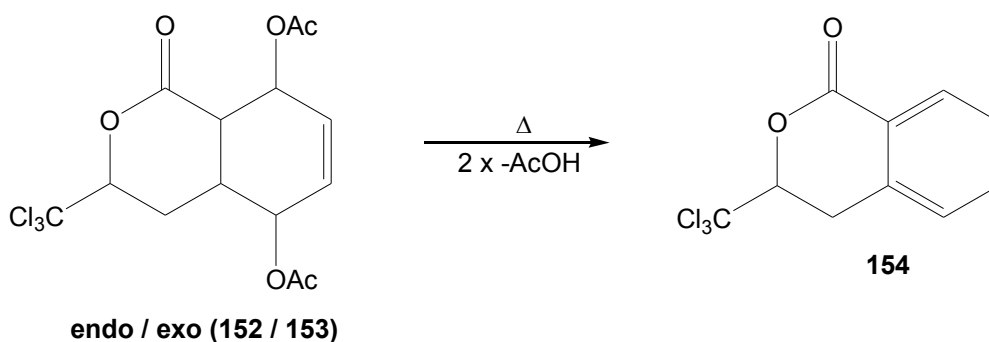


Abb.52: Eliminierung von Essigsäure aus dem Diels-Alder-Addukt endo-**152** bzw. exo-**153**

Der gleiche Effekt konnte in Decalin beobachtet werden, nach 24 Stunden lagen dort immerhin 5.2 % Produkt vor (Eintrag **(3)**) und ausserdem 4.8 % Eliminierungsprodukt **154**, nach drei Tagen wurde aber 7.5 % an Eliminierungsprodukt gefunden. Produkt lag kaum noch vor (**(4)**). Auch hier wurde wiederum das „Butadiennebenprodukt“ gebildet.

Wie schon in den Diels-Alder-Versuchen des Lactons **107**, konnte keine höhere Reaktivität durch Zugabe von Lewis-Säuren bewirkt werden. Diese führten nur zu einer schnelleren Zersetzung des (*E,E*)-Diacetoxybutadiens (**(5)** und **(6)**).

Um zu sehen, ob die Reaktion besser fortschreitet, wenn sie in einer geschlossenen Apparatur durchgeführt wird, in der sich ein gewisser Innendruck aufbaut, wurden drei Äquivalente des Butadiens **136** zusammen mit 6-Trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on (**96**) und einigen Krümmeln Hydrochinon in einem Autoklaven unter Stickstoffatmosphäre in Toluol als Lösungsmittel auf 150 °C erhitzt (**(7)**). Nach 23 Stunden war kein Produkt entstanden, allerdings konnten durch GC-MS-analytische Untersuchung 0.8 % an Eliminierungsprodukt registriert werden. Vom Dien waren noch 43 % vorhanden und vom

Lacton 41 %. Bei Durchführung der Reaktion in einem Bombenrohr mit Toluol als Lösungsmittel und einer Temperatur von 170 °C für 27 Stunden, konnte das beste Ergebnis erzielt werden ((**8**)). Es wurden 10 % Produkt in zwei isomeren Formen erhalten. Zudem lagen 1.3 % Eliminierungsprodukt und 2.7 % „Butadiennebenprodukt“ vor. Bei Verlängerung der Reaktionszeit wurde leider nicht wie erhofft mehr Produkt erhalten, sondern nur noch 1.6 %, wohingegen nun 11 % Eliminierungsprodukt und 11 % Butadiennebenprodukt vorlagen ((**9**)).

Insgesamt konnte das Diels-Alder-Addukt nicht in reiner Form isoliert werden, so dass nähere Charakterisierung nicht möglich war.

Da dieses Ergebnis insgesamt enttäuschend war und kaum präparativen Nutzen versprach, sollten nachfolgend weitere elektronenreichere Diene auf ihre Reaktivität gegenüber 6-Trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on (**96**) getestet werden.

4.4.2.2 Diels-Alder-Reaktion mit 1-Methoxy-1,3-butadien

Zwei Äquivalente des kommerziell erhältlichen 1-Methoxy-1,3-butadien (**155**) wurden mit **96** und einigen Krümmeln Hydrochinon in Toluol gekocht. Nach 24 Stunden hatte keinerlei Umsetzung stattgefunden.

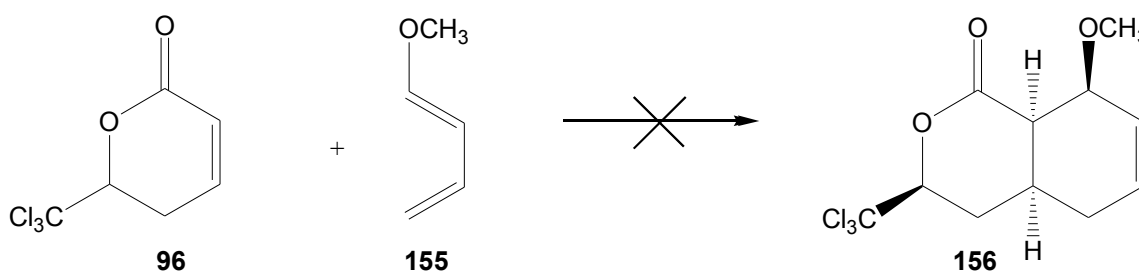


Abb.53: Diels-Alder-Reaktion mit 1-Methoxy-1,3-butadien (**155**)

Bei Durchführung der Reaktion im Autoklaven unter Stickstoffatmosphäre in Toluol bei 140 °C und mit drei Äquivalenten Dien konnte auch nach 48 Stunden kein Produkt erhalten werden.

4.4.2.3 Diels-Alder-Reaktion mit 2,3-Dimethoxy-1,3-butadien

Das noch um einiges elektronenreichere 2,3-Dimethoxybutadien (**146**) (4 eq) wurde im Bombenrohr bei 200 °C 24 Stunden lang mit **96** umgesetzt. Das Diels-Alder-Addukt **157** konnte jedoch nicht erhalten werden.

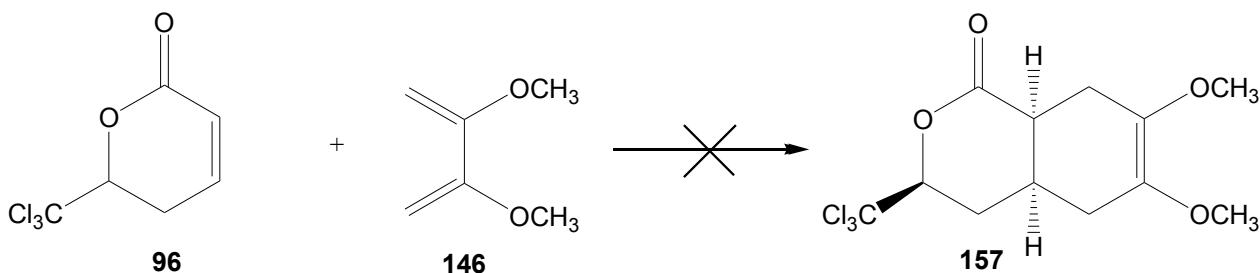


Abb.54: Diels-Alder-Reaktion mit 2,3-Dimethoxybutadien (**146**)

4.4.2.4 Diels-Alder-Reaktion mit 2-Trimethylsilyloxy-1,3-butadien

Bei Umsetzung von einem Äquivalent des käuflichen 2-Trimethylsilyloxy-1,3-butadien (**158**) mit dem Lacton **96** fand in kochendem Xylol selbst nach 48 Stunden keine Reaktion statt.

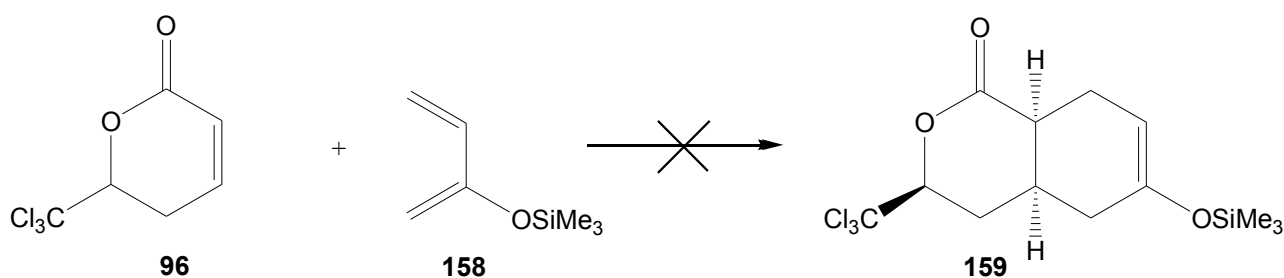


Abb.55: Diels-Alder-Reaktion mit 2-Trimethylsilyloxy-1,3-butadien (**158**)

4.4.2.5 Diels-Alder-Reaktion mit (*E,E*)-1,4-Bis-(*tert*-butyldimethylsilanyloxy)-1,3-butadien

Als nächstes wurde das Lacton **96** mit (*E,E*)-1,4-Bis-(*tert*-butyl-dimethylsilanyloxy)-1,3-butadien (**148**), welches auf dem bereits bekannten Weg synthetisiert wurde (Abb.49), umgesetzt. Bei Durchführung der Reaktion im Bombenrohr mit 1.5 Äquivalenten an

Butadien konnten nach 24 Stunden bei 150 °C 0.2 % Produkt im GC-MS detektiert werden. Bei Durchführung der Reaktion bei 200 °C und 1.2 Äquivalenten Butadien konnte nach 24 Stunden 1 % Produkt in Form mehrerer nicht weiter charakterisierter Isomere erhalten werden.

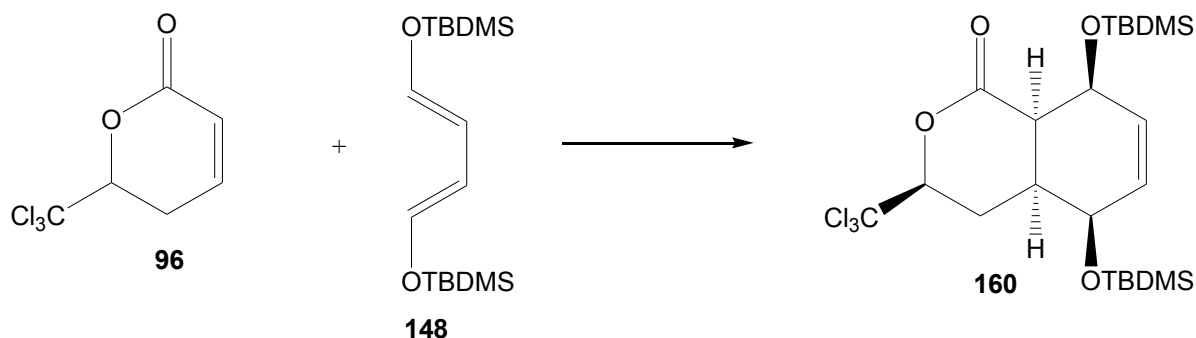


Abb.56: Diels-Alder-Reaktion mit (*E,E*)-1,4-Bis-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1,3-butadien (**148**)

4.4.2.6 Diels-Alder-Reaktion mit Furan

Bei Verwendung von 1.5 Äquivalenten Furan (**150**) und Umsetzung im Bombenrohr bei 150 °C umgesetzt konnte im GC-MS kein Produkt detektiert werden.

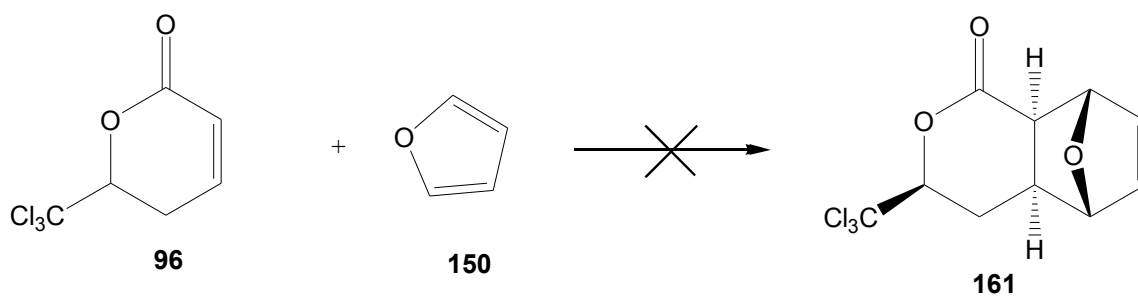


Abb.57: Diels-Alder-Reaktion mit Furan (**150**)

4.4.3 Synthese und Diels-Alder-Reaktion von 6-Methyl-5,6-dihydropyran-2-on

Aufgrund der schlechten Resultate sowohl von (S)-3-Methyl-6-trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on (**107**) als auch von 6-Trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on (**96**), sollte untersucht werden, ob die Trichlormethylgruppe eventuell einen störenden Einfluss auf die Diels-Alder-Reaktivität dieser Lactone ausübt. Dazu wurde 6-Methyl-5,6-dihydropyran-2-on (**165**) wie in Abb.58 dargestellt, synthetisiert. Im ersten Schritt wurden Acetaldehyd (**162**) und Acetessigsäureethylester (**93**) nach der Dianionmethode^[59] miteinander zum Hydroxyketoester **163** gekuppelt. Dieser wurde mit NaBH₄ zum Diol **164** reduziert. Anschliessende Cyclisierung mit p-Toluolsulfonsäure in Benzol lieferte zu 52 % 6-Methyl-5,6-dihydropyran-2-on (**165**).

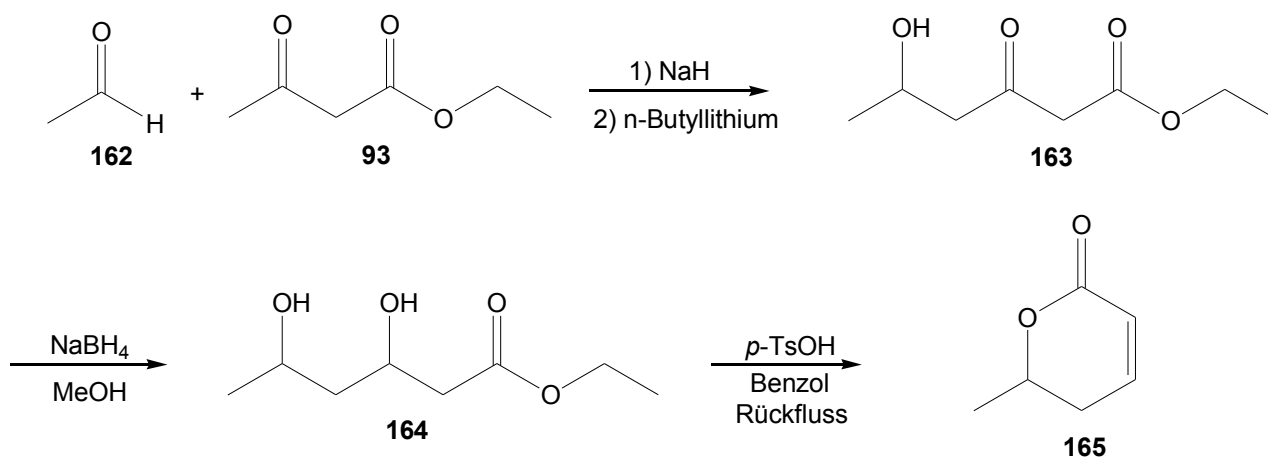


Abb.58: Synthese von 6-Methyl-5,6-dihydropyran-2-on (**165**)

Das ungesättigte Lacton **165** wurde nun mit zwei Äquivalenten (*E,E*)-Diacetoxybutadien (**136**) umgesetzt. Als mögliche Produkte sollten endo-**166** und exo-**167** gebildet werden (Abb.59). Die Reaktion wurde im Bombenrohr bei 150 °C durchgeführt. Als Lösungsmittel diente wieder Toluol. Die Untersuchung der Reaktionslösung nach 21 Stunden mittels GC-MS ergab, dass keine Reaktion stattgefunden hatte. Daher wurde die Reaktion ein zweites Mal bei 200 °C durchgeführt. Nach 24 Stunden lagen 1.2 % Produkt in Form zweier Isomere vor. Auch hier führten die thermischen Bedingungen zur zweifachen Eliminierung von Essigsäure und Bildung des Nebenproduktes **168** (8 %). Das Butadien hatte zu 10 % mit sich selbst reagiert.

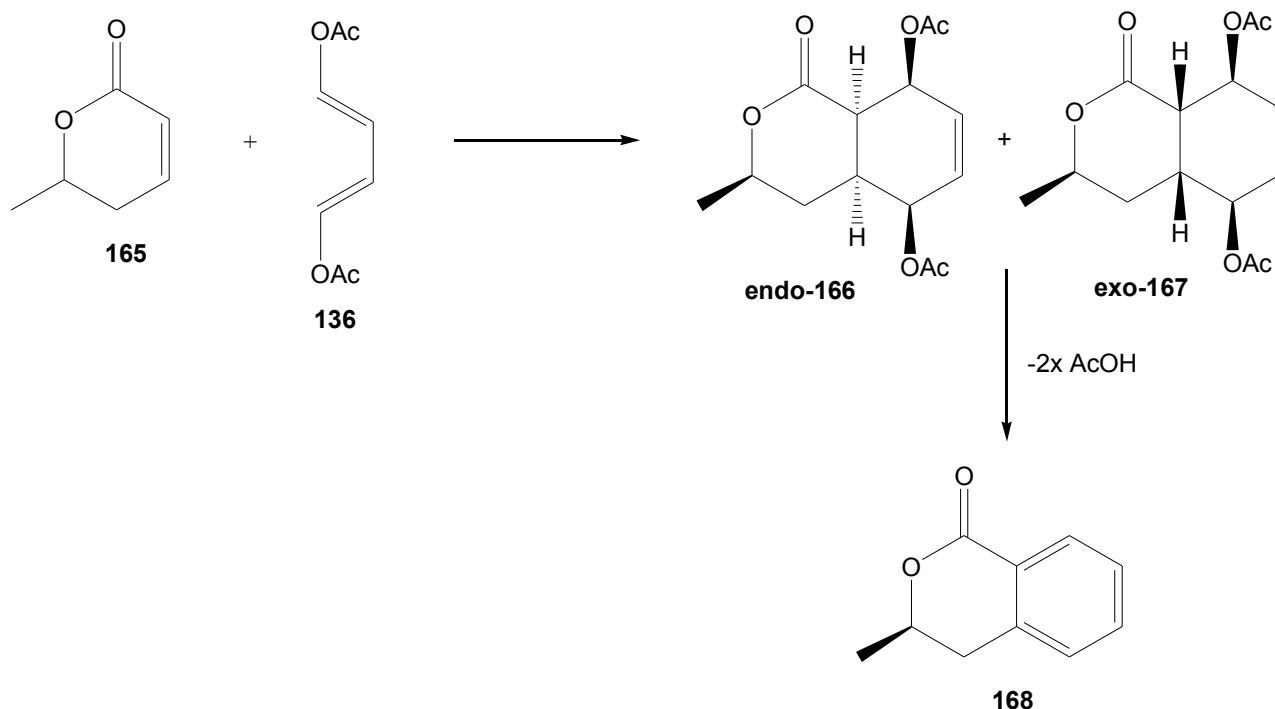


Abb.59: Diels-Alder-Reaktion von 6-Methyl-5,6-dihydropyran-2-on (**165**) mit Diacetoxybutadien **136**

Die Durchführung der Reaktion bei einer noch höheren Temperatur (250 °C) förderte die Eliminierung. Nach nur zehn Stunden lagen 78 % des Eliminierungsproduktes **168** vor. Das gewünschte Diels-Alder-Addukt war nicht vorhanden.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Reaktivität der Trichlormethylactone **107** und **96** in der Diels-Alder-Reaktion nicht durch die Anwesenheit der Trichlormethylgruppe beeinflusst wird. Allerdings behindert die Methylgruppe in **107** zum einen die Reaktivität, ihr Fehlen aber bewirkt, dass unter den thermischen Reaktionsbedingungen gute Abgangsgruppen wie Acetat in Form von Essigsäure aus den gebildeten Produkten sehr leicht eliminiert werden. Die Verwendung anderer Diene mit nicht so guten Abgangsgruppen scheiterte an der schlechten Reaktivität der Trichlormethylactone. Zudem zeigt sich aufgrund der Bildung des Butadiennebenproduktes, dass die Reaktivität der Trichlormethylactone **107** und **96** als Dienophile gegenüber (*E,E*)-1,4-Diacetoxy-1,3-butadien (**136**) nicht ausreicht.

4.4.4 Diels-Alder-Reaktion mit dem Danishefsky-Dien

Ein besonders elektronenreiches Dien, das auch häufig bei der Synthese von Naturstoffen eingesetzt wurde, stellt *trans*-1-Methoxy-3-(trimethylsilyloxy)-1,3-butadien (Danishefsky-Dien) (**131**) dar.^{[63],[79]} Sowohl die Methoxygruppe in 1-Position als auch die Trimethylsilyloxygruppe in 3-Position bewirken aufgrund ihres synergetischen Effektes, dass dieses Dien sehr reaktiv ist und auch mit sehr elektronenarmen Dienophilen reagiert. Aus diesem Grund hatte das Danishefsky-Dien **131** die optimalsten Voraussetzungen, um es hinsichtlich seiner Reaktivität im Bezug auf die Trichlormethylactone näher zu untersuchen (Abb.60). Alle nachfolgend aufgeführten Reaktionen wurden im Bombenrohr unter Verwendung von Toluol als Lösungsmittel durchgeführt. Die genauen Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 7 dargestellt.

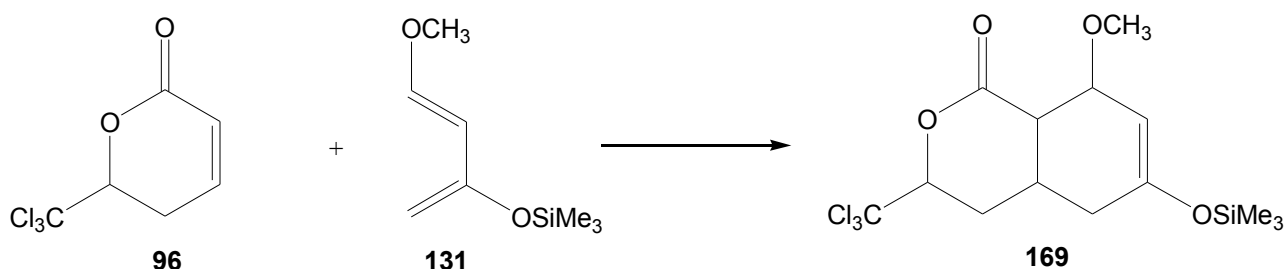


Abb.60: Diels-Alder-Reaktion von 6-Trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on (**96**) mit dem Danishefsky-Dien **131**

Tabelle 7: Reaktionsbedingungen Diels-Alder-Reaktion von **96** mit dem Danishefsky-Dien **131**

96 / 131	Temp.	t	169 (GC-MS)
1 / 1.4	150 °C	24 h	52 %
1 / 1.5	155 °C	31 h	61 %
1 / 1.5	150 °C	50.5 h	72 %
1 / 1.5	150 °C	54 h	73 %

Bereits nach 24 Stunden bei 150 °C ergab die Untersuchung am GC-MS, dass zu 52 % der Silylenolether **169** in vier isomeren Formen entstanden war. Im Vergleich zu allen vorher durchgeführten Diels-Alder-Reaktionen stellt das ein sehr positives Ergebnis dar. Durch Verlängerung der Reaktionszeit konnte zudem noch eine höhere Ausbeute an Produkt erreicht werden.

Im Vergleich dazu, wurde auch das ungesättigte Trichlormethylacton **22**, dass die

Methylgruppe in α -Position trägt, mit dem Danishefsky-Dien **131** umgesetzt (Abb.61).

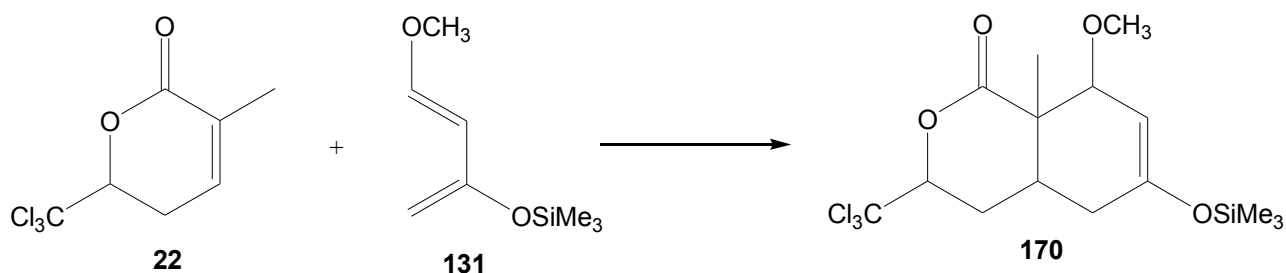


Abb.61: Diels-Alder-Reaktion von 3-Methyl-6-trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on (**22**) mit dem Danishefsky-Dien **131**

Wie erwartet, zeigt dieses eine schlechtere Reaktivität als das Lacton **96**. Bei Durchführung der Reaktion im Bombenrohr (Toluol, 150 °C, 1.5 eq **131**) wurden nach 53.5 Stunden nur ca. 17 % des Addukts **170** in Form zweier Isomere erhalten. In einem zweiten Versuch wurden 5mol % Tris(pentafluorophenyl)boron (TPFB) zugesetzt und 25 Stunden bei 120 °C im Bombenrohr erwärmt. Doch die Anwesenheit der Lewis-Säure bewirkte, dass sich das Dien zersetzte, so dass kein Produkt entstanden war. Das Lacton **22** konnte wiedergewonnen werden.

Hydrolyse in CHCl_3 lieferte 10-Methoxy-1-methyl-4-trichlormethyl-3-oxabicyclo[4.4.0]decan-2,8-dion (**171**) zu ca. 10 % (GC-MS-Ausbeute) in Form dreier Isomere (Abb.62), die nicht in reiner Form isoliert werden konnten. Somit kann keine Aussage über die Konfiguration der Produkte getroffen werden.

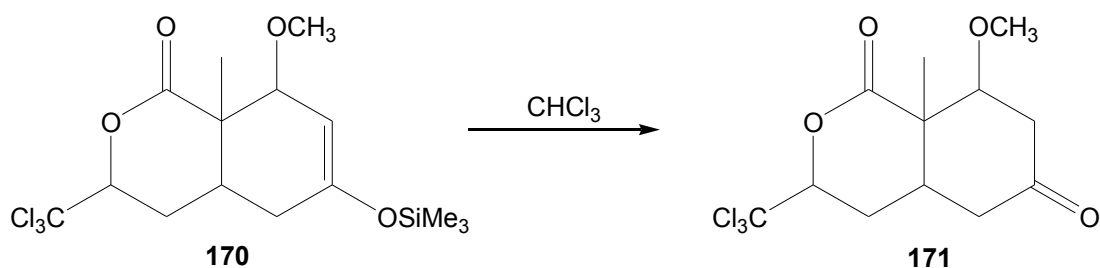


Abb.62: Hydrolyse von 10-Methoxy-1-methyl-4-trichlormethyl-8-trimethylsilyloxy-3-oxabicyclo[4.4.0]decan-8-en-2-on (**170**)

Insgesamt gesehen wurde das beste und präparativ wertvollste Ergebnis bei der Diels-Alder-Reaktion von 6-Trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on (**96**), welches keine Methylgruppe in α -Position trägt, mit dem Danishefsky-Dien **131** erreicht. Daher wurde nur diese

Reaktion weiter verfolgt.

4.4.5 Synthese eines Sigillin-Derivats

4.4.5.1 Synthese von 10-Methoxy-4-trichlormethyl-3-oxabicyclo[4.4.0]decan-2,8-dion

Nachdem nun geeignete Reaktionsbedingungen für die Diels-Alder-Reaktion von 6-Trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on (**96**) mit dem Dien **131** ermittelt waren, konnte der entstandene Silylenolether **169** weiter funktionalisiert werden. **169** wurde nicht isoliert, sondern direkt einer zweitägigen Hydrolyse in Chloroform unterzogen. Dabei konnte 10-Methoxy-4-trichlormethyl-3-oxabicyclo[4.4.0]decan-2,8-dion zu 68 % (über zwei Stufen) in Form der beiden Isomere *exo*-**172** und *endo*-**173** isoliert werden, die säulen-chromatographisch getrennt werden konnten (Abb.63).

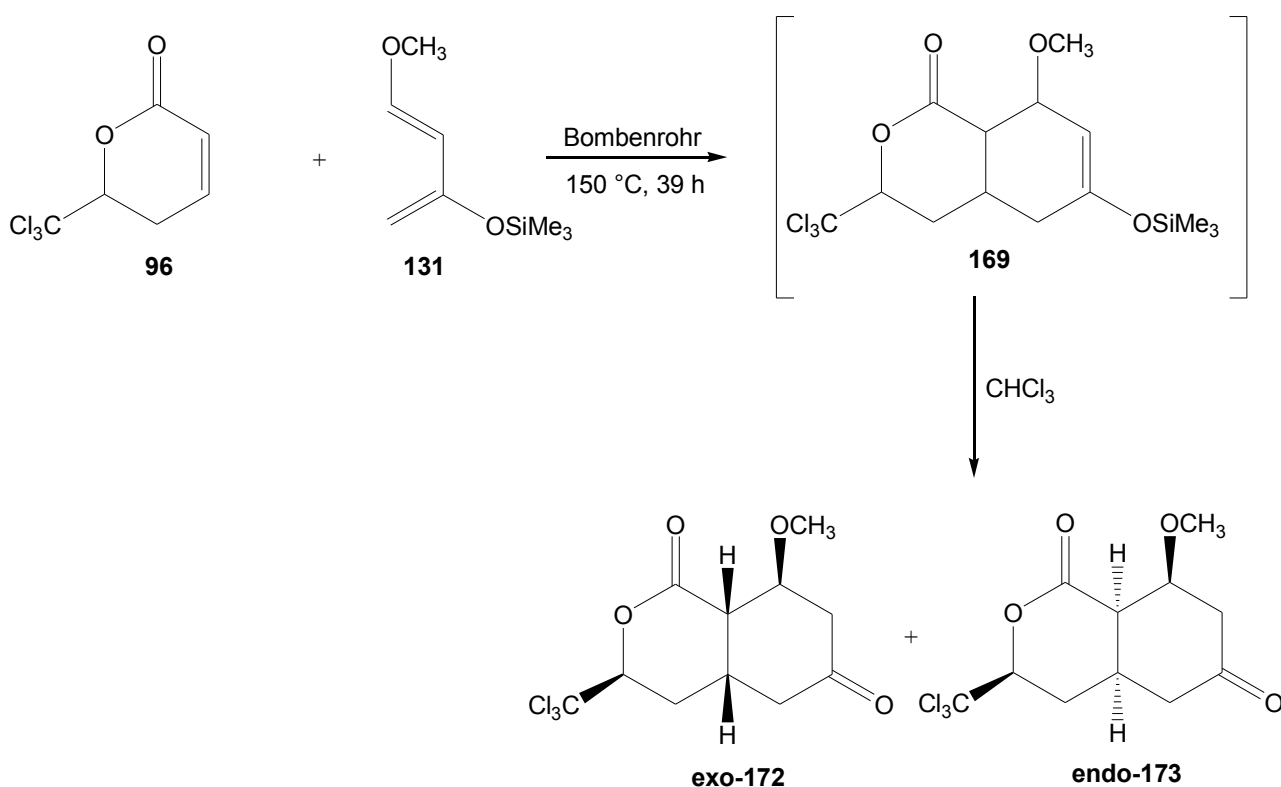


Abb.63: Hydrolyse von 10-Methoxy-4-trichlormethyl-8-trimethylsilyloxy-3-oxabicyclo[4.4.0]-decan-8-en-2-on (**169**)

Aufgrund der durch das Danishefsky-Dien vorgegebenen Regioselektivität, mit der die Diels-Alder-Reaktion stattgefunden hat, befindet sich die Keto-Gruppe, die als Vorläufer

einer Dichlormethyleinheit gesehen werden kann, leider in 8-Position statt in 9-Position wie das im Strukturvorschlag **11** des Sigillins der Fall ist. Die Untersuchung der Produkte mittels zweidimensionaler NMR-Spektroskopie ergab, dass bei der Reaktion vermutlich aufgrund der langen Reaktionszeiten und der hohen Temperaturen, bevorzugt das exo-Produkt im Verhältnis 3:1 mit der hier dargestellten relativen Konfiguration gebildet worden ist (Abb.64).

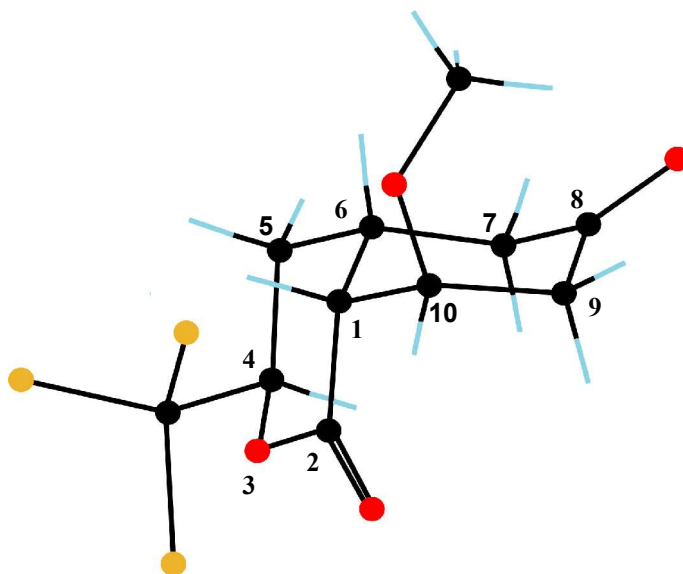


Abb.64: Berechnete exo-Konfiguration von 10-Methoxy-4-trichlormethyl-3-oxabicyclo[4.4.0]decan-2,8-dion (**172**) (B3LYP/6-311+G(2d,p), GIAO)

Die experimentell erhaltenen NMR-Daten und Kopplungskonstanten wurden mit quantenmechanisch berechneten Werten (B3LYP/6-311+G(2d,p), GIAO) verglichen (Tab.8, 9, 10). Auf diese Weise konnte die in Abb.64 dargestellte relative Konfiguration bestätigt werden. Die Trichlormethylgruppe an C-4 muss sich aufgrund ihrer Grösse in äquatorialer Position befinden. Die diaxiale Kopplung ($J = 8.0$ Hz) zwischen H-4_{ax} und H-5_{ax} steht damit in Einklang. Die beiden Sechsringe sind an C-1 und C-6 miteinander *cis*-verknüpft, wobei dieses nur auf „exo-Weise“ möglich ist, da H-6 und H-7_{ax} miteinander eine diaxiale Kopplung von $J = 9.9$ Hz ergeben. Die theoretische Kopplungskonstante liefert dafür einen Wert von $J = 12.1$ Hz (siehe Tab.10). Bei einer endo-Verknüpfung der Ringe ist eine diaxiale Kopplung zwischen H-6 und H-7_{ax} nicht möglich (Abb.65). Für die Methoxygruppe an C-10 ergibt sich eine axiale Position, da keine diaxiale Kopplung zwischen H-10 und H-9 vorhanden ist. Die Zuordnung der beiden H's an C-9 ist nicht

ganz eindeutig, beide erscheinen als ddd bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 2.41$ ppm bzw. $\delta = 2.90$ ppm und koppeln einmal mit $J = 2.7$ Hz und einmal mit $J = 3.4$ Hz mit H-10. Die Theorie liefert für die Kopplung von H-9_{eq} mit H-10 eine Kopplungskonstante von $J = 2.8$ Hz und von H-9_{ax} mit H-10 eine Kopplungskonstante von $J = 3.4$ Hz (Tab.10). Dieses korreliert sehr gut mit den experimentell gewonnen Werten.

Tabelle 8: Vergleich ^{13}C -NMR-Verschiebungen (exo-Isomer)

	^{13}C -NMR-Verschiebungen [ppm]	
	experimentell (CDCl_3)	theoretisch
C-1	43.5	43.9
C-2	169.4	174.7
C-4	83.5	90.8
C-5	28.9	33.7
C-6	27.0	35.3
C-7	42.6	46.3
C-8	206.8	212.6
C-9	41.5	47.2
C-10	79.0	84.4
-OCH ₃	57.6	54.4
-CCl ₃	98.7	138.5

4. Synthesen

Tabelle 9: ^1H -NMR-Verschiebungen und Kopplungskonstanten (exo-Isomer, experimentell, CDCl_3)

^1H -NMR-Verschiebungen [ppm]		Kopplungskonstanten [Hz]
H-1	3.18 (dd)	$^3J_{\text{H1,H6}} = 8.7$, $^3J_{\text{H1,H10}} = 4.1$
H-4	4.87 (dd)	$^3J_{\text{H4,H5ax}} = 8.0$, $^3J_{\text{H4,H5eq}} = 4.7$
H-5 _{ax}	2.17-2.31 (m)	
H-5 _{eq}	2.17-2.31 (m)	
H-6	2.80-2.86 (m)	
H-7 _{ax}	2.64 (ddd)	$^2J_{\text{H7ax,H7eq}} = 15.5$, $^3J_{\text{H7ax,H6ax}} = 9.9$, $^4J = 0.4$
H-7 _{eq}	2.48 (dd)	$^2J_{\text{H7ax,H7eq}} = 15.5$, $^3J_{\text{H7eq,H6ax}} = 5.7$
H-9 _{ax}	2.90 (ddd)	$^2J_{\text{H9ax,H9eq}} = 17.1$, $^3J_{\text{H9ax,H10}} = 3.4$, $^4J = 0.7$
H-9 _{eq}	2.41 (ddd)	$^2J_{\text{H9ax,H9eq}} = 17.1$, $^3J_{\text{H9eq,H10}} = 2.7$, $^4J = 0.4$
H-10	4.29 (q)	$^3J = \sim 3.0$
-OCH ₃	3.35 (s)	

Tabelle 10: ^1H -NMR-Verschiebungen und Kopplungskonstanten (exo-Isomer, theoretisch)

^1H -NMR-Verschiebungen [ppm]		Kopplungskonstanten [Hz]
H-1	3.07	$^3J_{\text{H1,H6}} = 5.0$, $^3J_{\text{H1,H10}} = 3.1$, $^4J_{\text{H1,H9eq}} = 1.2$, $^4J_{\text{H1,H7eq}} = 1.2$
H-4	5.04	$^3J_{\text{H4,H5ax}} = 10.1$, $^3J_{\text{H4,H5eq}} = 5.7$
H-5 _{ax}	2.25	$^2J_{\text{H5ax,H5eq}} = 13.2$, $^3J_{\text{H5ax,H4}} = 10.1$, $^3J_{\text{H5ax,H6}} = 4.5$
H-5 _{eq}	2.39	$^2J_{\text{H5eq,H5ax}} = 13.2$, $^3J_{\text{H5eq,H4}} = 5.7$, $^3J_{\text{H5eq,H6}} = 3.2$
H-6	2.80	$^3J_{\text{H6,H5ax}} = 4.5$, $^3J_{\text{H6,H5eq}} = 3.2$, $^3J_{\text{H6,H1}} = 5.0$, $^3J_{\text{H6,H7ax}} = 12.1$, $^3J_{\text{H6,H7eq}} = 4.3$
H-7 _{ax}	2.37	$^2J_{\text{H7ax,H7eq}} = 13.5$, $^3J_{\text{H7ax,H6ax}} = 12.1$, $^4J_{\text{7ax, 9ax}} = 0.9$
H-7 _{eq}	2.27	$^2J_{\text{H7eq,H7ax}} = 13.5$, $^3J_{\text{H7eq,H6}} = 4.3$, $^4J_{\text{H7eq,H1}} = 1.2$, $^4J_{\text{7eq, 9eq}} = 1.7$
H-9 _{ax}	2.66	$^2J_{\text{H9ax,H9eq}} = 14.5$, $^3J_{\text{H9ax,H10}} = 4.0$, $^4J_{\text{9ax, 7ax}} = 0.9$
H-9 _{eq}	2.51	$^2J_{\text{H9eq,H9ax}} = 14.5$, $^3J_{\text{H9eq,H10}} = 2.8$, $^4J_{\text{9eq, 7eq}} = 1.7$, $^4J_{\text{H9eq,H1}} = 1.2$
H-10	4.58	$^3J_{\text{H10,H1}} = 3.1$, $^3J_{\text{H10,H9ax}} = 4.0$, $^3J_{\text{H10,H9eq}} = 2.8$
-OCH ₃	3.18, 3.41, 3.62	

Die Auswertung des 2D-Spektrums des endo-Isomers (Abb.65) gestaltet sich schwieriger, da viele ^1H -Signale im Bereich derselben chemischen Verschiebung erscheinen (H-6 und H-7 bei $\delta = 2.63\text{--}2.73$ ppm und H-5, H-7 und H-9 bei $\delta = 2.38\text{--}2.48$ ppm) und so die Ermittlung der Kopplungskonstanten erschweren. Deswegen wurden auch hier wieder die experimentellen Kopplungskonstanten mit quantenchemisch berechneten Werten (B3LYP/6-311+G(2d,p), GIAO) verglichen (Tab.11, 12, 13). Die hohe Übereinstimmung der theoretisch ermittelten Werte für die in Abbildung 65 dargestellte Konfiguration mit den experimentellen Daten lässt auf eine endo-Konfiguration im Experiment schliessen.

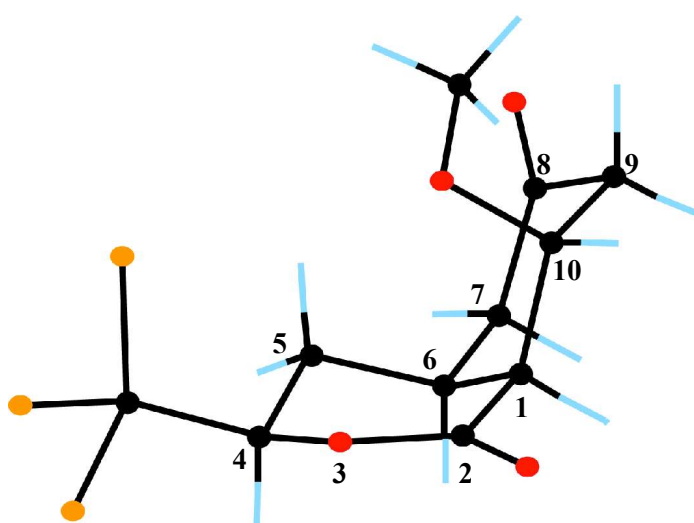


Abb.65: Berechnete endo-Konfiguration von 10-Methoxy-4-trichlormethyl-3-oxabicyclo[4.4.0]decan-2,8-dion (**173**) (B3LYP/6-311+G(2d,p), GIAO)

Auch im endo-Isomer befindet sich die Trichlormethylgruppe wieder in äquatorialer Position und für die Methoxygruppe ist die axiale Position gegeben, da keines der beiden H's an C-9 eine grosse Kopplungskonstante, die auf eine diaxiale Kopplung mit H-10 hindeuten könnte, aufweist. Die Verknüpfung der beiden Ringe miteinander muss an C-1 axial und an C-6 äquatorial erfolgen, da das Brücken-H an C-1 im ^1H -NMR bei $\delta = 3.03$ ppm in ein ddd aufspaltet und eine W-Kopplung von $J = 1$ Hz zu H-5_{eq} liefert, zudem eine Kopplung von $J = 6$ Hz zu H-6 und eine Kopplung von $J = 3.6$ Hz zu H-10. Alle drei Werte stimmen sehr gut mit den theoretisch berechneten überein (Tab.13), wobei die W-Kopplung nur bei äquatorialer Position von H-1 möglich ist. Zusätzlich muss bei dieser Konfiguration H-5_{ax} eine grosse diaxiale Kopplung mit H-6 ergeben. Wie schon erwähnt, überlagert das Signal von H-5_{ax} fast im gesamten Bereich mit H-7 und H-9, dennoch

konnten nur grosse Kopplungskonstanten ermittelt werden, nämlich die geminale Kopplung von $J = \sim 13.1$ Hz zu H-5_{eq}, die diaxiale Kopplung von $J = 11.3$ Hz zu H-4_{ax} und eine weitere grosse Kopplungskonstante von $J = \sim 12.9$ Hz, die zu H-6_{ax} gehören muss. Wiederum korrelieren diese Ergebnisse sehr gut mit den theoretisch berechneten (Tab.13). Das äquatoriale H-9 (bezogen auf den Cyclohexanonring) erscheint bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 2.78$ ppm und spaltet in ein ddd auf. Auch hier ist eine W-Kopplung zu H-7_{eq} von $J = 1.8$ Hz vorhanden, die nur möglich ist, wenn H-9 bei $\delta = 2.78$ ppm äquatorial steht. Für die beiden H's an C-7 wurden die chemischen Verschiebungen von $\delta = 2.63 - 2.73$ ppm und $\delta = 2.41 - 2.48$ ppm zugeordnet. Beide Signale erscheinen als Multipletts, da sie mit anderen Signalen überlagern (s.o). Allerdings gibt es im COSY keine Wechselwirkung zwischen H-9_{eq} bei $\delta = 2.78$ ppm und H-7 bei $\delta = 2.63 - 2.73$ ppm, so dass dieses axial stehen muss, während H-7 bei $\delta = 2.41 - 2.48$ ppm äquatorial stehen muss und die W-Kopplung mit H-9_{eq} eingeht. Auch dieses wird durch die theoretischen Berechnungen bestätigt.

Tabelle 11: Vergleich ¹³C-NMR-Verschiebungen (endo-Isomer)

	¹³ C-NMR-Verschiebungen [ppm]	
	experimentell (CDCl ₃)	theoretisch
C-1	43.5	48.5
C-2	168.8	172.6
C-4	87.3	93.3
C-5	29.4	31.9
C-6	31.3	39.4
C-7	43.7	46.8
C-8	206.1	210.6
C-9	43.0	44.2
C-10	81.2	89.3
-OCH ₃	57.7	58.0
-CCl ₃	98.2	135.3

4. Synthesen

Tabelle 12: ^1H -NMR-Verschiebungen und Kopplungskonstanten (endo-Isomer, experimentell, CDCl_3)

^1H -NMR-Verschiebungen [ppm]		Kopplungskonstanten [Hz]
H-1	3.03 (ddd)	$^3J_{\text{H1,H6}} = 6.0$, $^3J_{\text{H1,H10}} = 3.6$, $^4J_{\text{H1,H5eq}} = 1.0$
H-4	4.71 (dd)	$^3J_{\text{H4,H5ax}} = 11.3$, $^3J_{\text{H4,H5eq}} = 3.6$
H-5 _{ax}	2.38-2.41 (ddd)	$^2J_{\text{H5ax,H5eq}} = 13.3$, $^3J_{\text{H5ax,H4}} = 11.3$, $^3J_{\text{H5ax,H6}} = 12.9$
H-5 _{eq}	2.24 (dtd)	$^2J_{\text{H5eq,H5ax}} = 13.3$, $^3J_{\text{H5eq,H4}} = 3.6$, $^4J_{\text{H5eq,H1}} = 1.0$
H-6	2.63-2.73 (m)	
H-7 _{ax}	2.63-2.73 (m)	$^3J_{\text{H7ax,H6}} = 7.4$
H-7 _{eq}	2.41-2.48 (m)	
H-9 _{ax}	2.43-2.48 (dd)	$^2J_{\text{H9ax,H9eq}} = 15.5$, $^3J_{\text{H9ax,H10}} = 3.4$
H-9 _{eq}	2.78 (ddd)	$^2J_{\text{H9eq,H9ax}} = 15.5$, $^3J_{\text{H9eq,H10}} = 3.1$, $^4J_{\text{H9eq,H7eq}} = 1.8$
H-10	4.31 (q)	$^3J = \sim 3.3$
-OCH ₃	3.22 (s)	

Tabelle 13: ^1H -NMR-Verschiebungen und Kopplungskonstanten (endo-Isomer, theoretisch)

^1H -NMR-Verschiebungen [ppm]		Kopplungskonstanten [Hz]
H-1	2.88	$^3J_{\text{H1,H6}} = 6.4$, $^3J_{\text{H1,H10}} = 4.1$, $^4J_{\text{H1,H5eq}} = 1.0$, $^4J_{\text{H1,H9ax}} = 0.7$
H-4	4.69	$^3J_{\text{H4,H5ax}} = 10.1$, $^3J_{\text{H4,H5eq}} = 3.9$
H-5 _{ax}	2.60	$^2J_{\text{H5ax,H5eq}} = 12.6$, $^3J_{\text{H5ax,H4}} = 10.1$, $^3J_{\text{H5ax,H6}} = 12.3$
H-5 _{eq}	2.02	$^2J_{\text{H5eq,H5ax}} = 12.6$, $^3J_{\text{H5eq,H4}} = 3.9$, $^3J_{\text{H5eq,H6}} = 3.3$, $^4J_{\text{H5eq,H1}} = 1.0$
H-6	2.46	$^3J_{\text{H6,H1}} = 6.4$, $^3J_{\text{H6,H5ax}} = 12.3$, $^3J_{\text{H6,H5eq}} = 3.3$, $^3J_{\text{H6,H7ax}} = 8.1$, $^3J_{\text{H6,H7eq}} = 1.2$, $^4J_{\text{H6,H10}} = 0.6$
H-7 _{ax}	2.58	$^2J_{\text{H7ax,H7eq}} = 14.5$, $^3J_{\text{H7ax,H6}} = 8.1$, $^4J_{\text{H7ax,H9ax}} = 1.0$
H-7 _{eq}	2.26	$^2J_{\text{H7eq,H7ax}} = 14.5$, $^3J_{\text{H7eq,H6}} = 1.2$, $^4J_{\text{H7eq,H9eq}} = 1.7$
H-9 _{ax}	2.32	$^2J_{\text{H9ax,H9eq}} = 13.9$, $^3J_{\text{H9ax,H10}} = 3.5$, $^4J_{\text{H9ax,H7ax}} = 1.0$, $^4J_{\text{H9ax,H1}} = 0.7$
H-9 _{eq}	2.80	$^2J_{\text{H9eq,H9ax}} = 13.9$, $^3J_{\text{H9eq,H10}} = 2.9$, $^4J_{\text{H9eq,H7eq}} = 1.7$
H-10	4.35	$^3J_{\text{H10,H9ax}} = 3.5$, $^3J_{\text{H10,H9eq}} = 2.9$, $^3J_{\text{H10,H1}} = 4.1$, $^4J_{\text{H10,H6}} = 0.6$
-OCH ₃	2.88, 3.43, 3.46	

4.4.5.2 Synthese von (1*SR*, 4*SR*, 6*RS*, 10*SR*)-8-Dichlormethylen-10-methoxy-4-trichlormethyl-3-oxabicyclo-[4.4.0]decan-2-on

In der nächsten Synthesestufe sollte nun die Dichlormethyleneinheit in *exo*-10-Methoxy-4-trichlormethyl-3-oxabicyclo[4.4.0]decan-2,8-dion (**172**) eingeführt werden, um zu dem Pentachlorderivat **174** des Sigillins zu gelangen (Abb.66). Anhand der Modellverbindung Essigsäure-2-oxocyclohexylester (**89**) wurde dafür bereits ein Syntheseweg erprobt (Kap. 4.2). Bei Verbindung **89** gelang analog der Methode von *Burton et al.*^[40] die Überführung der Ketogruppe in eine 1,1-Dichlordoppelbindung durch Verwendung von vier Äquivalenten PPh_3 und zwei Äquivalenten CCl_4 in Acetonitril in 56 %iger Ausbeute. Dieser Wittig-analoge Prozess sollte nun auch bei dem Diels-Alder-Addukt *exo*-**172** zur Anwendung kommen. Das *exo*-Isomer **172** wurde dazu gemäß dieser Vorschrift umgesetzt. Nach 24stündiger Reaktionszeit wurden laut GC-MS-Untersuchung aber nur 8 % Produkt erhalten. Das Edukt war noch zu 67 % vorhanden, zu 25 % hatte aber dieses die Methoxygruppe durch Eliminierung von Methanol verloren. Die Wiederholung der Reaktion mit Verlängerung der Reaktionszeit auf vier Tage lieferte nur Eliminierungsprodukt.

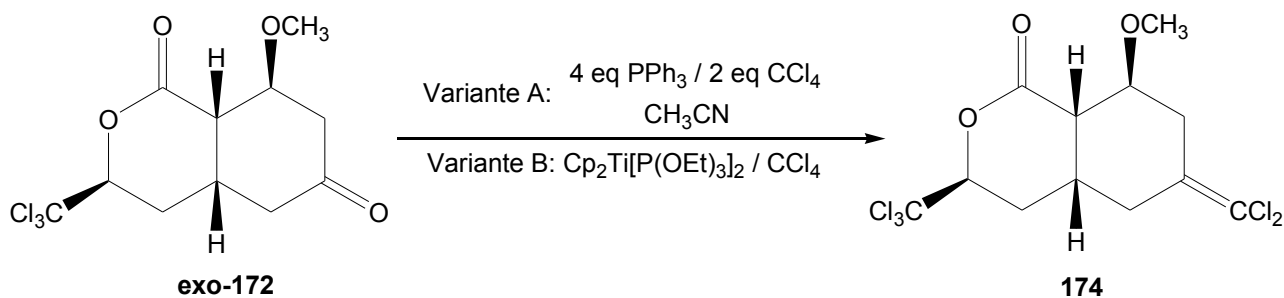


Abb.66: Darstellung von (1*SR*, 4*SR*, 6*RS*, 10*SR*)-8-Dichlormethylen-10-methoxy-4-trichlormethyl-3-oxabicyclo[4.4.0]decan-2-on (**174**)

Eine andere Variante zur Überführung einer Ketogruppe in eine Dichlormethyleneinheit nach *Takeda et al.*^[41] basiert auf einem Tebbe-analogen Prozess. Dabei wird durch Reduktion von Cp_2TiCl_2 mit Magnesium in Anwesenheit von Triethylphosphit und 4A Molsieb eine niedervalente Titan-Komponente **175** gebildet, die dann durch oxidative Addition von CCl_4 in einen reaktiven Titandichloromethylidenkomplex **176** überführt wird (Abb.67).

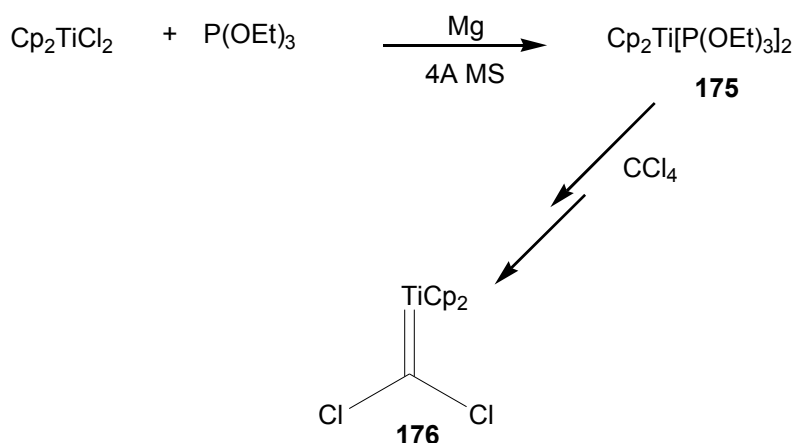
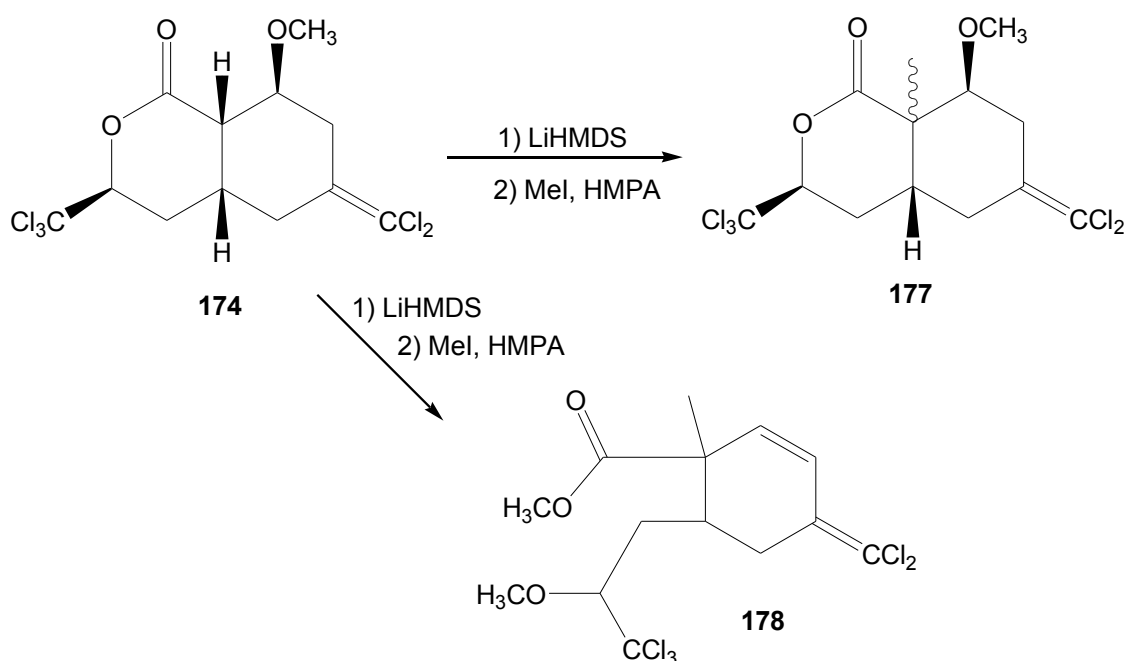


Abb.67: Bildung des reaktiven Titandichloromethylenkomplexes **176** nach *Takeda et al.*^[41]

Mit dieser Methode gelang es, das Sigillin-Derivat (1*SR*, 4*SR*, 6*RS*, 10*SR*)-8-Dichlormethylen-10-methoxy-4-trichlormethyl-3-oxabicyclo[4.4.0]decan-2-on (**174**) nach einer Reaktionszeit von viereinhalb Stunden bei 0°C in 46 %iger Ausbeute zu erhalten. Das Produkt war in Spuren mit dem entsprechenden 8-Dichlormethylen-10-ethoxy-4-trichlormethyl-3-oxabicyclo[4.4.0]decan-2-on verunreinigt.

4.4.5.3 Versuch der Einführung der Methylgruppe in α -Position

In einer weiteren Reaktion sollte nun in α -Position zur Esterfunktion der Pentachlorverbindung **174** eine Methylgruppe eingeführt werden. Dazu wurde **174** mit LiHMDS deprotoniert und anschliessend mit Methyljodid in HMPA abgefangen. Leider konnte das gewünschte Produkt nur in Spuren (5 % GC-MS-Ausbeute) erhalten und nicht rein isoliert werden. Als Hauptprodukt entstand Verbindung **178** (66 % GC-MS-Ausbeute), die NMR-spektroskopisch identifiziert werden konnte.

Abb.68: Versuch der Einführung der Methylgruppe in α -Position

Die Anwesenheit der Methoxygruppe in 10-Position des Sigillin-Derivats **174** verhinderte die Bildung des Produktes. Bei den Reaktionsbedingungen wurde eine Eliminierung der Methoxygruppe herbeigeführt, die eine anschließende Lactonöffnung zu dem Nebenprodukt **178** bewirkte.

Im folgenden ist noch einmal die komplette Syntheseroute für das Sigillin-Derivat **174** dargestellt (Abb.69).

4. Synthesen

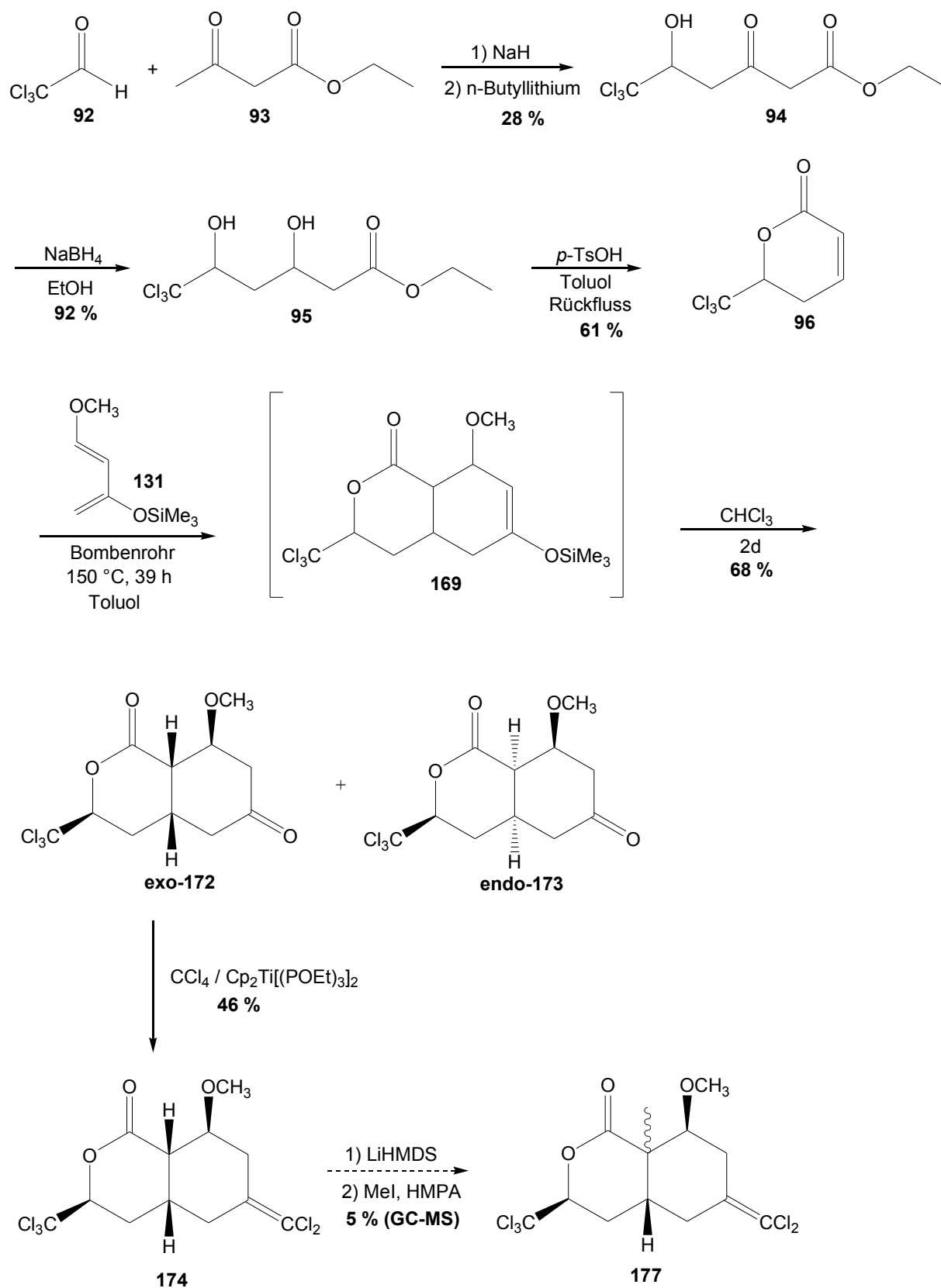


Abb.69: Syntheseroute für das Sigillin-Derivat (1*SR*, 4*SR*, 6*RS*, 10*SR*)-8-Dichlormethylen-10-methoxy-4-trichlormethyl-3-oxabicyclo-[4.4.0]decan-2-on (**174**)

4.5 Funktionalisierung von trichlormethylsubstituierten δ -Lactonen durch Alkylierungsreaktionen

4.5.1 Michael-Addition an ungesättigte trichlormethylsubstituierte δ -Lactone

Die konjugierte Addition von Organokupferreagenzien an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen zählt zu den wichtigsten C-C-Knüpfungsreaktionen in der organischen Synthese. In der Literatur sind jedoch nur wenige Michael-Additionen an Lactone bekannt; diese gelten als weniger reaktiv als die entsprechenden ungesättigten Ketone.^{[80],[81],[82],[83]} Dennoch ist diese C-C-Knüpfungsreaktion sehr nützlich für die Naturstoffsynthese^[84] und wurde bereits zahlreich bei der Synthese von Prostaglandinen eingesetzt.^{[85],[86]}

Es sollte nun untersucht werden, ob die synthetisierten ungesättigten Trichlormethylactone geeignete Michaelakzeptoren sind, die in einer konjugierten Addition den Zugang zum „östlichen“ Sigillin-Ring ermöglichen.

Bereits während der Diplomarbeit wurden Reaktionen auf diesem Gebiet durchgeführt. Dabei wurde herausgefunden, dass Li-organische Verbindungen als Reagenzien nicht geeignet sind, da sie statt einer Addition in β -Position eine nucleophile Substitution mit der Trichlormethylgruppe eingehen (Abb.70).^[36]

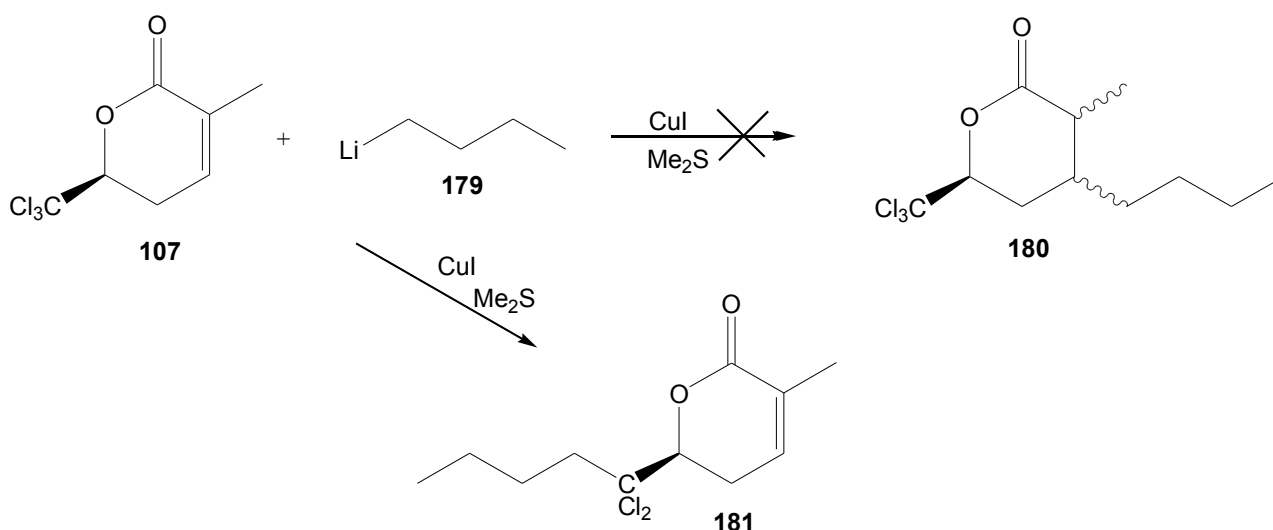


Abb.70: Michael-Addition von n-Butyllithium an (S)-3-Methyl-6-trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on (**107**)

Bei der Addition von 3-Butenylmagnesiumbromid (**182**) (2.4 eq) an (S)-3-Methyl-6-trichlor-

methyl-5,6-dihydropyran-2-on (**107**) wurde das beste Ergebnis erzielt bei Verwendung von CuCN (1.2 eq) als Cu(I)-Salz. Dennoch lag die Ausbeute der Reaktion mit 23 % (d.r. 69 : 31) recht niedrig (Abb.71).^[36]

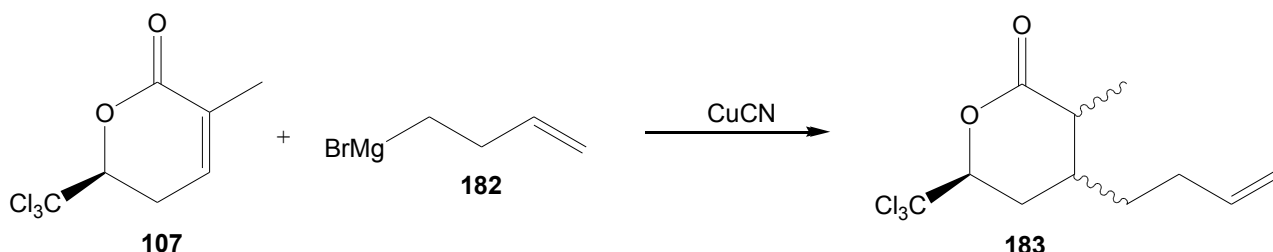


Abb.71: Michael-Addition von 3-Butenylmagnesiumbromid (**182**) an (S)-3-Methyl-6-trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on (**107**)

4.5.1.1 Versuch der Einführung einer Allylfunktion

Es sollten nun auch einige andere metallorganische Reagenzien mit den ungesättigten Trichlormethylactonen umgesetzt werden. So sollte untersucht werden, ob es möglich ist, eine Allylfunktion in 3-Methyl-6-trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on (**22**) einzuführen (Abb.72). Die Verwendung von Allylcupraten bei 1,4-Additionen wird in der Literatur als problematisch beschrieben. Sie gelten als eher schlechte Michael-Donoren.^{[87],[88]}

Lacton **22** wurde bei unterschiedlichen Bedingungen mit einem Allylgrignard-Reagenz umgesetzt (Tab.14).

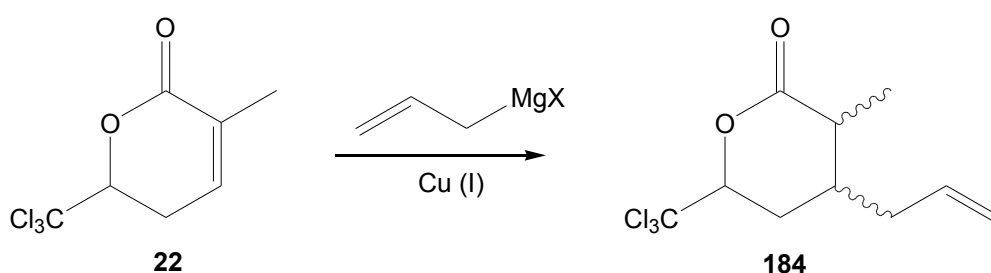


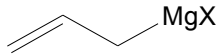
Abb.72: Addition eines Allylgrignard-Reagenzes an 3-Methyl-6-trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on (**22**)

Wie aus Tabelle 14 ersichtlich ist, ist es nicht gelungen, eine Allylfunktion in einer Reaktion mit präparativem Nutzen in das Trichlormethylacton **22** einzuführen.

Es wurden Allylmagnesiumchlorid und Allylmagnesiumbromid in Form kommerziell erhältlicher 2 M bzw. 1 M Lösungen in THF bzw. Diethylether als Grignard-Reagenzien

verwendet und mit unterschiedlichen Kupfersalzen bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ in Diethylether ((**1**)-(**4**), (**7**)-(**8**)) oder THF ((**5**), (**6**)) zu den entsprechenden Cupraten umgesetzt. Dabei wurde zum einen CuCN zur Darstellung der entsprechenden Cyanocuprate (Heterocuprate höherer Ordnung) ((**1**), (**2**), (**3**), (**7**), (**8**)), CuI zur Darstellung der entsprechenden Normant-Cuprate (Homocuprate) ((**4**), (**9**)) und $\text{CuBr}_2\cdot\text{SMe}_2$ ((**5**), (**6**), (**10**)) zur Darstellung Kupfer-katalysierter Grignard-Reagenzien verwendet.

Tabelle 14: Michael-Addition von Allylmagnesiumhalogenid-Reagenzien an Lacton **22**

	Cu (I)-Salz	Additiva	1,4-Addition	1,2-Addition	Edukt
(1) X = Cl (2.4 eq)	CuCN (1.2 eq)	-	-	98 %	-
(2) X = Cl (2.4 eq)	CuCN (1.2 eq)	Me_3SiCl (2 eq)	5 %	62 %	8 %
(3) X = Cl (1.2 eq)	CuCN (1.2 eq)	-	11 %	70 %	6 %
(4) X = Cl (2.4 eq)	CuI (1.2 eq)	-	3.5 %	90 %	-
(5) X = Cl (1.2 eq)	$\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$ (0.05eq)	DMAP (2eq) Me_3SiCl (2 eq)	11 %	35 %	49 %
(6) X = Cl (1.2 eq)	$\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$ (0.05eq)	HMPA (2.4 eq) Me_3SiCl (2.2 eq)	-	22 %	72 %
(7) X = Br (2.4 eq)	CuCN (1.2 eq)	-	4 %	86 %	-
(8) X = Br (2.4 eq)	CuCN (1.2 eq)	-	4 %	76 %	-
(9) X = Br (2.4 eq)	CuI (1.2 eq)	-	-	95 %	-
(10) X = Br (1.2 eq)	$\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$ (0.08 eq)	-	2 %	58 %	21 %

Zu diesen Kupferorganylen wurde das Lacton tropfenweise dazugegeben und weitere drei bis vier Stunden bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, bevor mit gesättigter NH_4Cl -Lösung hydrolysiert wurde. Nur bei Eintrag (**8**) wurde eine andere Reihenfolge der Zugabe gewählt. Das Kupferreagenz wurde zum Lacton dazugetropt, um dieses im Überschuss vorliegen zu haben und so eventuell die 1,2-Addition zu unterdrücken. Doch diese Vorgehensweise zeigte keine Verbesserung des Verhältnisses von 1,2- zur 1,4-Addition. Auch die Zugabe von Me_3SiCl , das laut Literatur sowohl die Addition stöchiometrischer Organokupferreagenzien als auch die Kupfer-katalysierte Reaktion beschleunigen und zudem die Ausbeute erhöhen kann, besonders in Anwesenheit von HMPA oder DMAP^[89], zeigte keine Wirkung ((**2**), (**5**), (**6**)).

Stattdessen fand bevorzugt eine 1,2-Addition statt, gefolgt von einer Lactonöffnung zu

187 und anschliessender zweiter Allyladdition an die Ketogruppe, so dass als Hauptprodukt Verbindung **189** erhalten wurde, die NMR-spektroskopisch charakterisiert wurde (Abb.73).

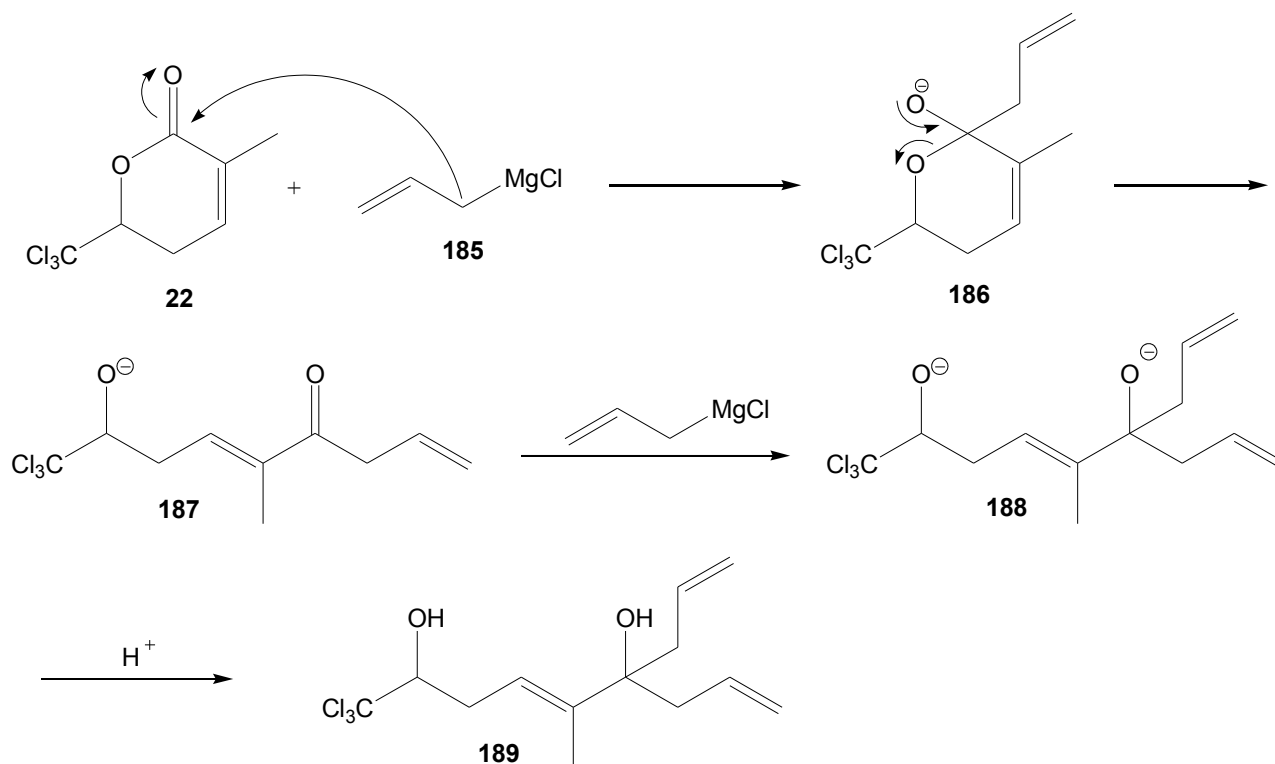
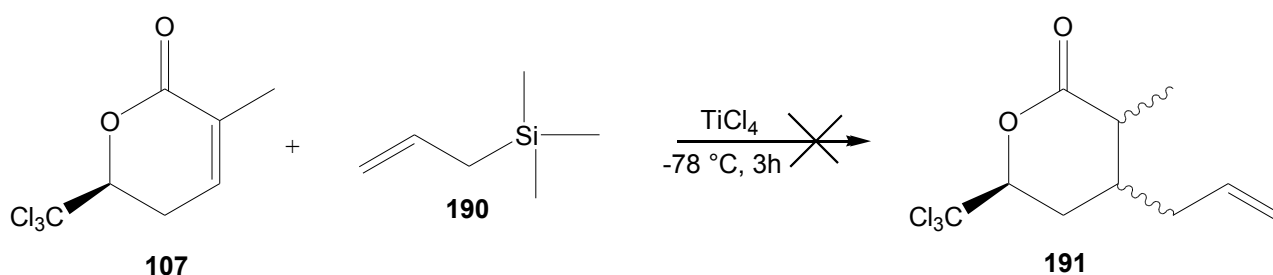
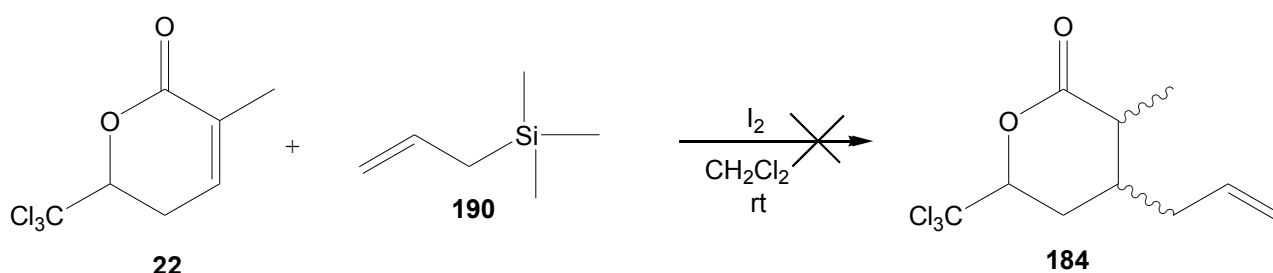
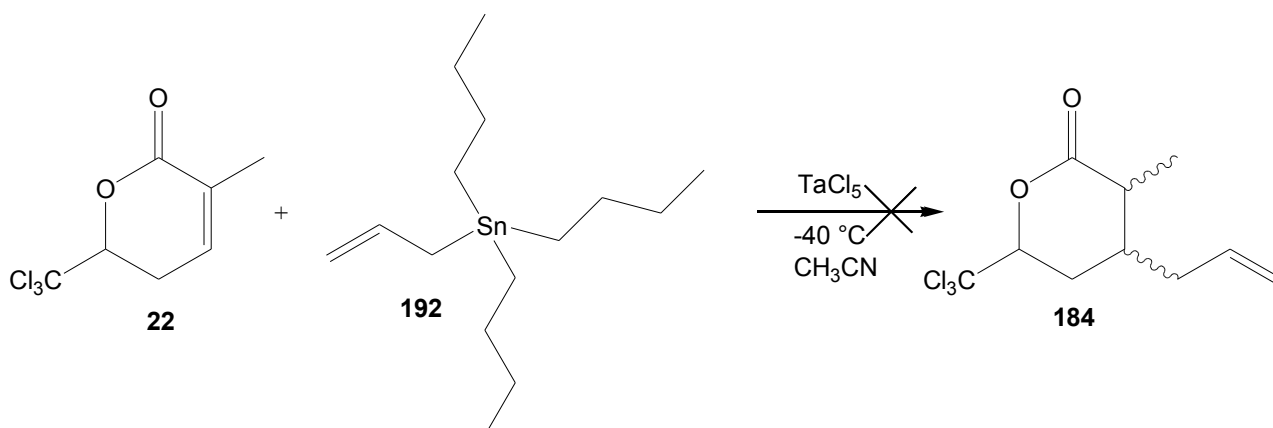


Abb.73: 1,2-Addition mit anschliessender Lactonöffnung

Da in der Literatur auch andere Reagenzien für die Allyladdition bekannt sind, wurde versucht, eine dieser Methoden anzuwenden. In der *Hosomi-Sakurai*-Reaktion werden Allylsilane bzw. besonders Allyltrimethylsilane, die ja eine nucleophile Doppelbindung besitzen, an α,β -ungesättigte Ketone unter Lewis-Säure-Katalyse addiert.^[91] Als Lewis-Säure wird vor allem $TiCl_4$ in stöchiometrischen Mengen verwendet^[91], aber es gibt auch neuere Varianten, die z.B. Iod in katalytischen Mengen einsetzen.^[92] Der Vorteil dieser Methode ist, dass überhaupt keine 1,2-Addition als Konkurrenz stattfindet. Über die Anwendung der *Hosomi-Sakurai*-Reaktion auch bei Lactonen ist jedoch nichts bekannt. Allerdings wurden bei Verwendung von Cyclohexanon und Allyltrimethylsilan / $TiCl_4$ bzw. Allyltrimethylsilan / I_2 sehr gute Ausbeuten von 82 % erreicht.^{[91],[92]} Daher wurde versucht, diese Reaktion auch bei (S)-3-Methyl-6-trichlormethyl-5,6-dihydro-pyran-2-on (**107**) und 3-Methyl-6-trichlormethyl-5,6-dihydro-pyran-2-on (**22**) anzuwenden. Bei beiden Reaktionen zeigten die Edukte jedoch keine Umsetzung mit dem Allyltrimethylsilan (**190**) (Abb.74, 75).

Abb.74: Addition von Allyltrimethylsilan (**190**) an (S)-3-Methyl-6-trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on (**107**)Abb.75: Addition von Allyltrimethylsilan (**190**) an 3-Methyl-6-trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on (**22**)

Organozinnverbindungen werden häufig als Vorläufer zur Darstellung aktiver Organometallreagenzien mittels Transmetallierung eingesetzt.^[93] Die Umsetzung von Allyltri-n-butylzinn (**192**) mit TaCl_5 liefert einen nucleophilen Tantal-Allyl-Komplex, der zur selektiven konjugierten Allylierung von Enonen in sehr hohen Ausbeuten eingesetzt werden kann.^[93] Diese vielversprechende Methode wurde anhand von 3-Methyl-6-trichloromethyl-5,6-dihydro-pyran-2-on (**22**) näher untersucht. Doch auch dieses blieb ohne Erfolg. Das Allyl-addierte Produkt **184** konnte nicht erhalten werden (Abb.76).

Abb.76: Addition von Allyltri-n-butylzinn (**192**) an 3-Methyl-6-trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on (**22**)

Brohm et al.^[94] beschreiben die Einführung einer Allylfunktion in 5,6-Dihydropyran-2-on (**133**) durch Verwendung eines Diallyl-Zink-Reagenzes, welches aus Allylmagnesiumchlorid und ZnBr_2 generiert wurde in Anwesenheit von Me_3SiCl (Abb.77).

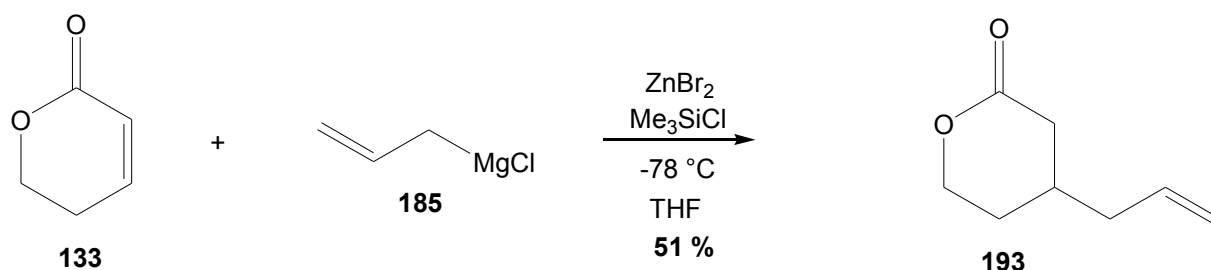


Abb.77: Michael-Addition eines Diallylzinkreagenzes an 5,6-Dihydropyran-2-on (**133**)^[94]

Der Versuch, diese Methode auch bei (S)-6-Trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on (**104**) anzuwenden, lieferte nur Spuren des gewünschten Produktes **194** (Abb.78). Daher wurde der Versuch, eine Allylfunktion in die Trichlormethylactone einzuführen, an dieser Stelle abgebrochen.

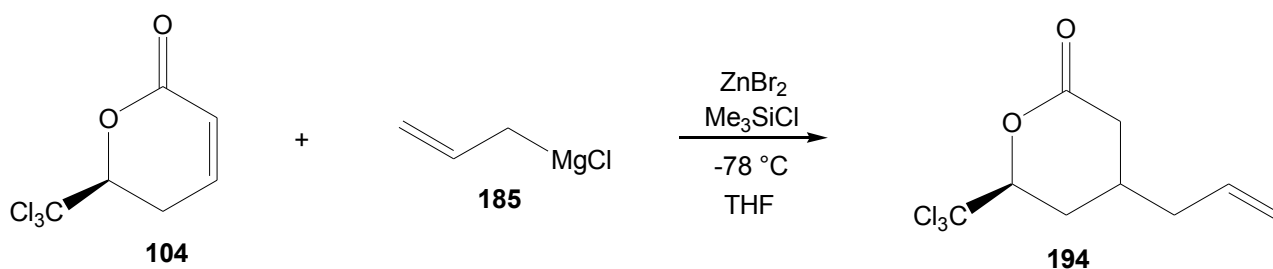


Abb.78: Michael-Addition eines Diallylzinkreagenzes an (S)-6-Trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on (**104**)

4.5.1.2 Versuch der Einführung einer Vinylfunktion

Als nächstes wurde untersucht, ob eine konjugierte Addition einer Vinyl-funktion möglich ist. Dazu wurden die Trichlormethylactone 3-Methyl-6-trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on (**22**), (*S*)-3-Methyl-6-trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on (**107**) und (*S*)-6-Trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on (**104**) mit Vinylmagnesiumbromid in Anwesenheit eines Cu (I)-Salzes umgesetzt (Tab.15).

Tabelle 15: Reaktionsbedingungen Michael-Additionen von Vinylmagnesiumbromid

	Lacton	RMgBr / Cu (I)-Salz	Additiva	1,4-Addition	1,2-Addition	Edukt
(1)	(22)	2.4 eq / 1.2 eq CuCN	-	39 %	45 %	-
(2)	(107)	2.4 eq / 1.2 eq CuCN	-	-	98 %	-
(3)	(107)	1.5 eq / 0.05 eq CuI	-	89 %	8 %	-
(4)	(104)	1.5 eq / 0.05 eq CuI	-	82 %	7 %	-

Das beste Ergebnis wurde dabei bei Verwendung einer katalytischen Menge CuI erreicht ((**3**) und (**4**)). Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel wurden die Vinyl-substituierten Lactone **195** und **196** in Ausbeuten von 65 % (d.r. = 61:39) bzw. 71 % erhalten (Abb.79). Aus den Kopplungskonstanten konnte ermittelt werden, dass die Vinylgruppe in **196** in *trans*-Position zur Trichlormethylgruppe steht.

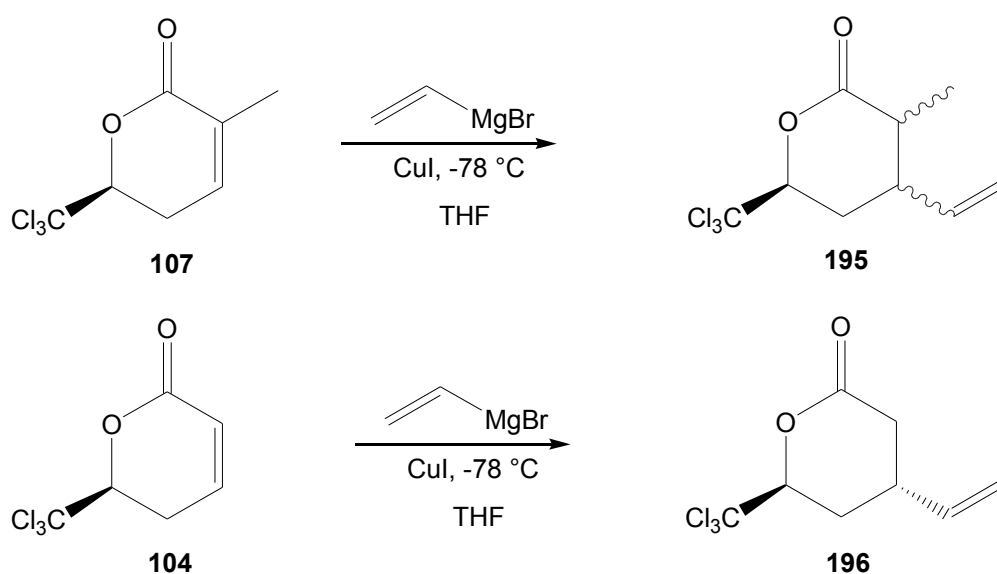


Abb.79: Michael-Addition von Vinylmagnesiumbromid an die Lactone **107** und **104**

4.5.1.3 Versuch der Alkylierung in α -Position

Nachdem die Michael-Addition an die Trichlormethylactone mit Vinylmagnesiumbromid geglückt war, sollte als nächstes untersucht werden, ob als Folgereaktion eine Alkylierung in α -Position zur Carbonylgruppe möglich ist.

Dazu wurde (S)-6-Trichlormethyl-5,6-dihydro-pyran-2-on (**104**) in einer Reaktion mit Vinylmagnesiumbromid und CuI umgesetzt und dann mit 4-Brom-1-buten versetzt, um das Enolat direkt abzufangen. Allerdings konnte dabei nur das monosubstituierte Produkt **196** erhalten werden (Abb.80).

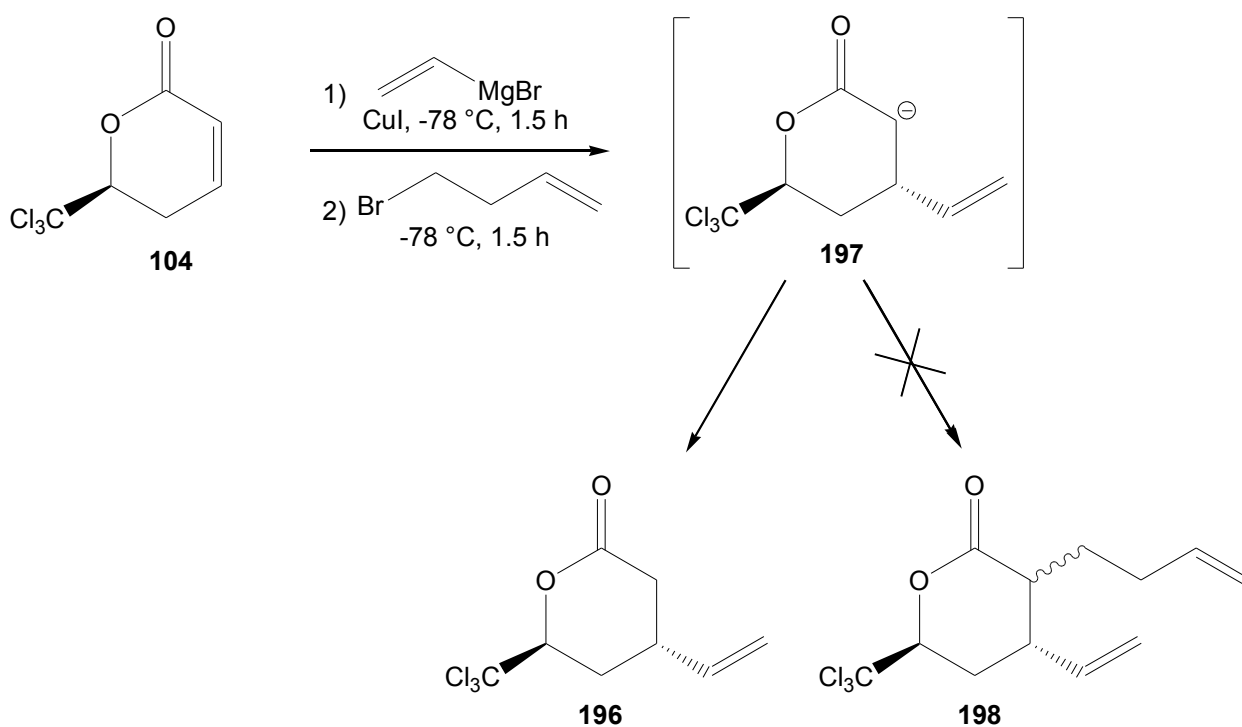


Abb.80: Eintopf-Reaktion aus Michael-Addition mit anschliessender α -Alkylierung an Lacton **104**

Daraufhin wurden die Vinyl-substituierten Lactone **195** und **196** zunächst bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit LDA deprotoniert und dann mit 4-Brom-1-buten, gelöst in HMPA, versetzt. Allerdings konnten mittels GC-MS nur Spuren der Produkte **198** und **199** detektiert werden (Abb.81). Hauptsächlich lagen noch die unumgesetzten Edukte vor.

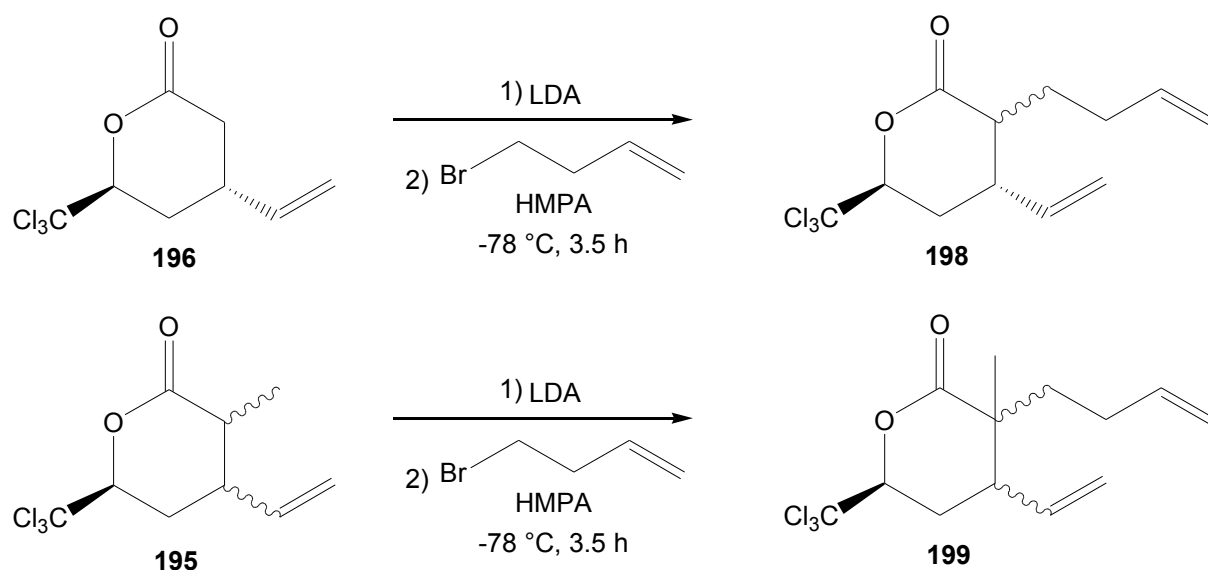


Abb.81: Versuch der Alkylierung der Vinyl-substituierten Lactone **195** und **196** in α -Position

Aufgrund der relativ schlechten Reaktivität der ungesättigten Trichlormethylactone in der Michael-Addition sowie der nachfolgenden α -Alkylierung zur Carbonylgruppe wurden die Versuche an dieser Stelle beendet.

4.5.2 Alkylierungsreaktionen an Ketolactone

Einen anderen Zugang zu Alkylierungen bieten die Lactone, die an Stelle des α,β -ungesättigten Carbonylsystems eine 1,3-Dicarbonylgruppe enthalten.

Im Syntheseweg für das Sigillin stellt das Trichlormethylketolacton **26** einen wertvollen Synthesebaustein für nachfolgende Alkylierungsreaktionen dar (siehe Kap.3). Daher sollten im folgenden trichlormethylsubstituierte Ketolactone dargestellt werden.

In der Literatur werden Cyclisierungen zu β -Ketolactonen, ausgehend von Hydroxyketoestern, mit Trifluoressigsäure^[95] oder *para*-Toluolsulfonsäure^[96] durchgeführt (Abb.82).

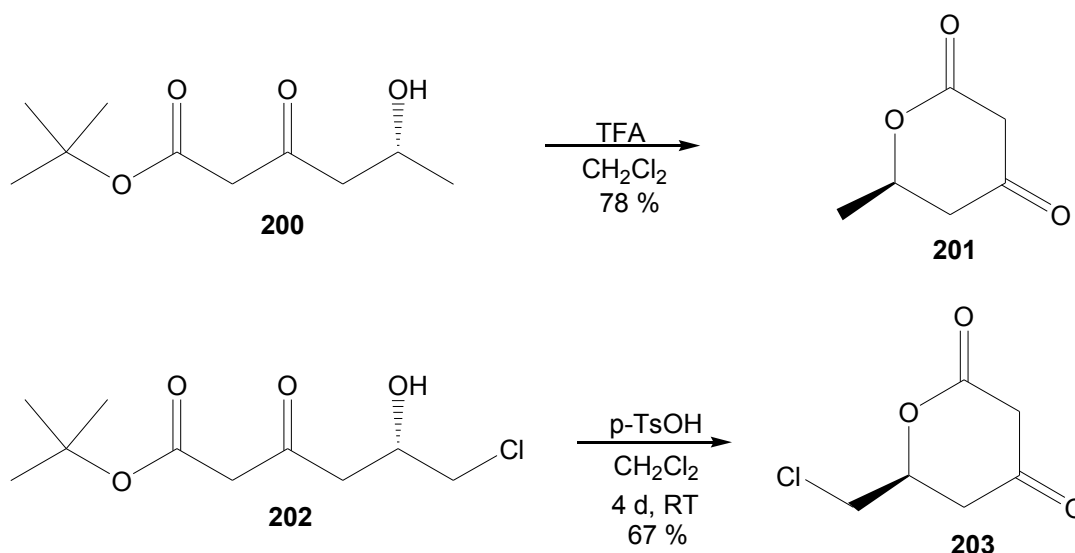


Abb. 82: Cyclisierung von Hydroxyketo-*tert*-butylestern zu den Ketolactonen **201** und **203**

4.5.2.1 Synthese von (6*S*)-3-Methyl-6-trichlormethyldihydropyran-2,4-dion

Ausgehend von dem synthetisierten (2*RS*,5*S*)-6,6,6-Trichlor-5-hydroxy-2-methyl-3-oxohexansäure-*tert*-butylester (**25**) wurde versucht, das entsprechende Ketolacton **26** zu erhalten (Abb.83).

Bei Zugabe von einem Äquivalent Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur war nach 28 Stunden in Dichlormethan nur Edukt vorhanden. Bei Durchführung der Reaktion unter Rückfluss (20 h), konnten nur 14 % des Produkt **26** erhalten werden. Die niedrige Ausbeute ist auf die zunehmend fortschreitende Decarboxylierung des Eduktes zu Verbindung **204** zurückzuführen.

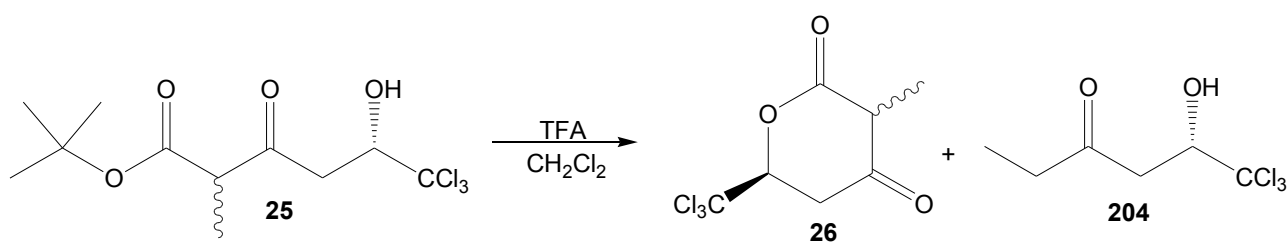


Abb.83: Cyclisierung von (2*RS*,5*S*)-6,6,6-Trichlor-5-hydroxy-2-methyl-3-oxohexansäure-*tert*-butylester (**25**)

Durch die Verwendung von *para*-Toluolsulfonsäure sowohl bei Raumtemperatur als auch in kochendem Toluol konnte die Ausbeute nicht verbessert werden. Es trat hauptsächlich Decarboxylierung zu **204** auf.

Der Versuch, den Hydroxyoxoethylester **98** zum entsprechenden Ketolacton zu cyclisieren, äusserte sich insgesamt in einer schlechteren Reaktivität im Vergleich zum *tert*-Butylester **25**. Entweder das Edukt reagierte nicht ab oder es fand wiederum Decarboxylierung statt.

Das Ketolacton konnte auch nicht durch Verseifung des Ethylesters **98** mit 10 %iger NaOH in THF zur Säure und anschliessender Zugabe von 10 %iger HCl erhalten werden.

^[97] Die gebildete Säure war aufgrund ihrer hohen Polarität nur schwer aus der wässrigen Phase zu gewinnen und es gelang nicht, sie nach *Mitsunobu*^[98] durch Zugabe von PPh₃ und DEAD zu cyclisieren.

Die Vermutung lag nahe, dass aufgrund der Methylgruppe in α -Position zur Estergruppierung statt der Cyclisierung zum Ketolacton die Decarboxylierung bevorzugt auftritt. Allerdings konnte dieses nicht in Cyclisierungsversuchen von (S)-6,6,6-Trichlor-5-hydroxy-3-oxohexansäure-*tert*-butylester (**102**) zum entsprechenden Ketolacton ohne Methylgruppe bestätigt werden. Auch hier trat zum Hauptteil Decarboxylierung auf.

So gelang es nicht, trichlormethylsubstituierte Ketolactone durch Cyclisierung der entsprechenden Hydroxyketoester aufgrund der konkurrierenden Decarboxylierung in einer Ausbeute, die von präparativen Nutzen wäre, zu erhalten. Die Darstellung der Ketolactone muss daher auf einem anderen Syntheseweg erfolgen.

5. NMR-spektroskopische Untersuchungen

In diesem Kapitel werden die ^{13}C -NMR-Daten des Naturstoffs, die in C_6D_6 aufgenommen wurden, mit den ^{13}C -NMR-Daten der synthetisierten Verbindungen verglichen, die ebenfalls in C_6D_6 aufgenommen wurden. Anhand der erhaltenen Ergebnisse wird versucht, eine Voraussage über die Lage der Doppelbindung im Sigillin zu treffen.

5.1 ^{13}C -Verschiebungen im Sigillin

Problematisch bei der Strukturaufklärung des Sigillins ist, dass keine zusammenhängenden Spinsysteme vorliegen, sondern die Struktur nur auf Basis von Spinfragmenten zusammengestellt werden kann. Je nach Anordnung der Doppelbindung ist ein 6,6-Ringsystem mit einer exocyclischen Dichlormethyleneinheit bzw. ein 6,7-Ringsystem mit endocyclischer 1,2-dichlorierter Doppelbindung möglich (Abb.84). Den Kohlenstoffatomen der dichlorierten Doppelbindung wird nach *Brasse*^[33] keine exakte chemische Verschiebung zugeordnet. Das liegt darin begründet, dass es sich jeweils um quartäre Kohlenstoffatome handelt, die nur anhand der $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HMBC-Kopplungen unterschieden werden konnten. Diese Zuordnung liefert jedoch kein eindeutiges Ergebnis, da im $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HMBC zwar hauptsächlich Kopplungen über drei Bindungen erscheinen, aber auch nicht selten Kopplungen über zwei Bindungen und sogar manchmal über vier Bindungen möglich sind.

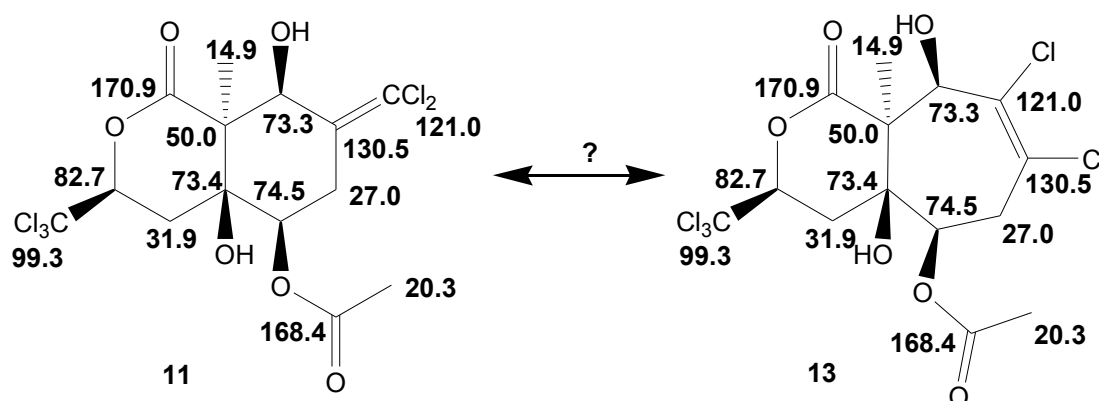


Abb.84: ^{13}C -NMR-Daten des Naturstoffs in C_6D_6

Es kann jedoch vermutet werden, dass die hier dargestellte Zuordnung die richtige ist, da

das Kohlenstoffatom mit der chemischen Verschiebung von $\delta = 130.5$ ppm im HMBC eine Kopplung über drei Bindungen mit dem Proton, welches sich am Kohlenstoffatom bei $\delta = 74.5$ ppm befindet, aufweist. Das Kohlenstoffatom bei $\delta = 121.0$ ppm zeigt zu diesem Proton keine Kopplung, was auf die grössere Entfernung von vier Bindungen zurückzuführen sein könnte. Allerdings kann hiermit nachwievor nicht geklärt werden, ob es sich um eine 1,1-dichlorierte oder um eine 1,2-dichlorierte Doppelbindung handelt. Daher werden im nachfolgenden weitere Überlegungen zu dieser Fragestellung geführt.

5.2 ^{13}C -Verschiebungen der Dichlormethyleneinheit

Auch in der Literatur herrscht ein wenig Verwirrung, was die exakte Zuordnung der chemischen Verschiebung von 1,1-Dichlormethyleneinheiten anbelangt. Dieses liegt, wie schon erwähnt, an der Tatsache, dass es sich um Kohlenstoffatome der gleichen Multiplizität handelt und sie nur schwer anhand ihrer Kopplungen zu benachbarten Kernen unterschieden werden können.

Weder *Fu et al.*^[19] machen z.B. für das Dysamid J (**9**) noch *Chan*^[20] für das Chingazumianin (**10**) in dieser Hinsicht eine exakte Angabe.

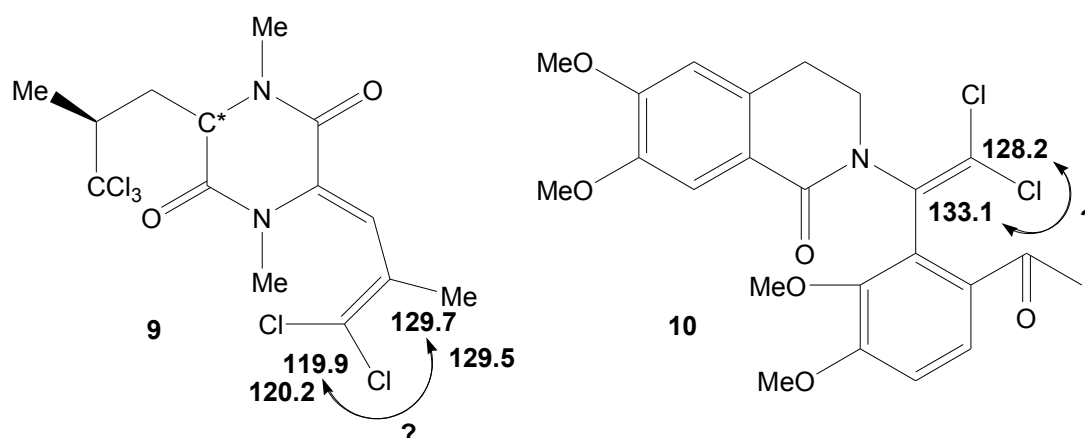


Abb.85: ^{13}C -Verschiebungen der Dichlormethyleneinheit für Dysamid J (**9**)^[19] und Chingazumianin (**10**)^[20] in CDCl_3

Für etwas einfachere Verbindungen wie z.B. für 1,1-Dichlor-2-methylnon-1-en (**205**)^[99] und 1-Dichlormethylen-2,2,6,6-tetramethylcyclohexan (**206**)^[100] wird dem chloresubstituierten Kohlenstoffatom eine chemische Verschiebung bei tieferem Feld als dem anderen

Kohlenstoffatom der Doppelbindung zugeschrieben (Abb.86).

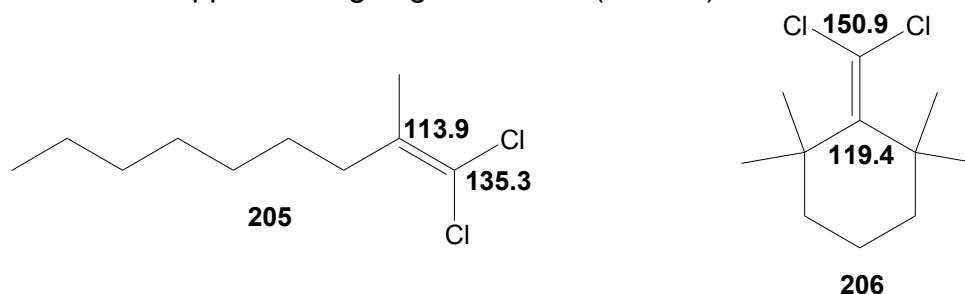


Abb.86: ^{13}C -Verschiebungen der Dichlormethyleinheit in 1,1-Dichlor-2-methylnon-1-en (**205**)^[99] (in CDCl_3) und 1-Dichlormethylen-2,2,6,6-tetramethylcyclohexan (**206**)^[100] (in C_6D_6)

Barluenga et al.^[101] beschreiben dagegen für Dichlormethylencyclohexan (**207**) eine genau andere Zuordnung, ausgehend von Chlormethylencyclohexan (**208**). Die Unterscheidung ist hier aufgrund unterschiedlicher Multiplizitäten der Kohlenstoffatome im ^{13}C -NMR eindeutig. Da das chloresubstituierte Kohlenstoffatom ebenfalls bei höherem Feld liegt, erscheint dieser Vorschlag plausibel (Abb.87).

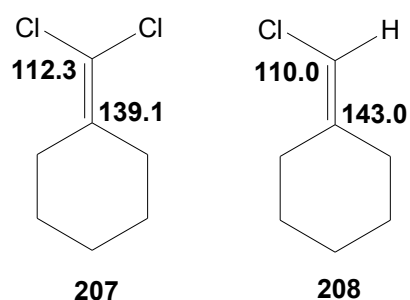


Abb.87: ^{13}C -Verschiebungen der Dichlormethyleinheit in Dichlormethylencyclohexan (**207**) (ohne LSM) und Chlormethylencyclohexan (**208**) (in CCl_4)^[101]

Um diese Unstimmigkeiten aufzuklären, wurden quantenmechanische Berechnungen (B3LYP/6-311+G(2d,p), GIAO) für die Verbindungen **90** und **91** sowie **205** bis **209** durchgeführt, um die ^{13}C -Verschiebungen für die Dichlormethyleinheit zu ermitteln und auch zu sehen, ob benachbarte Substituenten einen grossen Einfluss auf die Grösse der Werte haben (Abb.88). Bei den Verbindungen **90**, **91** und **209** wurde nur die axiale Position der Substituenten berücksichtigt.

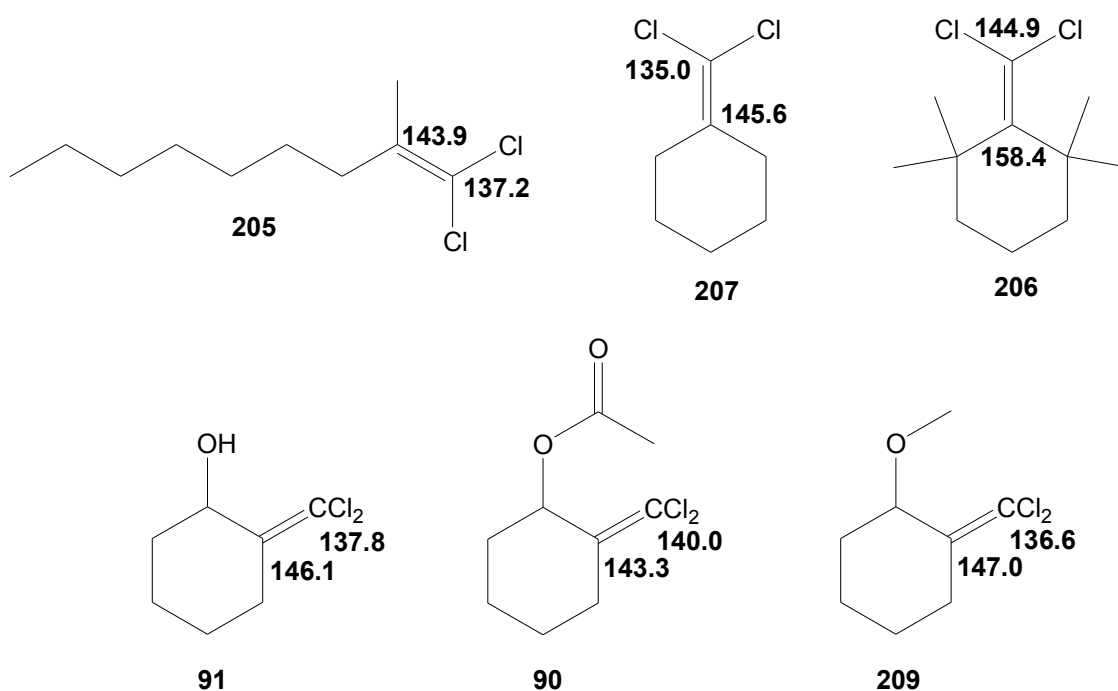


Abb.88: Berechnete ^{13}C -Verschiebungen der Dichlormethyleinheit (TMS B3LYP/6-311+G(2d,p) GIAO)

Anhand dieser Ergebnisse lässt sich erkennen, dass für das chloresubstituierte Kohlenstoffatom ausnahmslos und unabhängig von den benachbarten Substituenten eine chemische Verschiebung bei höherem Feld berechnet wurde. Insgesamt ist die Differenz zwischen den chemischen Verschiebungen der Kohlenstoffatome an der Doppelbindung geringer als in der Praxis, aber die Tendenz ist für alle berechneten Molekülstrukturen gleich.

Die während der vorliegenden Arbeit synthetisierten Modellverbindungen Essigsäure-2-dichlormethylencyclohexylester (**90**) und 2-Dichlormethylencyclohexanol (**91**) spiegeln diesen Sachverhalt wieder (Abb.89). Im ^1H , ^{13}C -HMBC-Spektrum von **90** sind Kopplungen über drei Bindungen zu sehen, die vom Kohlenstoffatom bei $\delta = 135.8$ ppm zu einem der Protonen an den Kohlenstoffatomen bei $\delta = 25.9$ ppm und $\delta = 31.1$ ppm führen, während es keine Kopplungen über vier Bindungen vom Kohlenstoffatom bei $\delta = 117.1$ ppm zu diesen Protonen gibt.

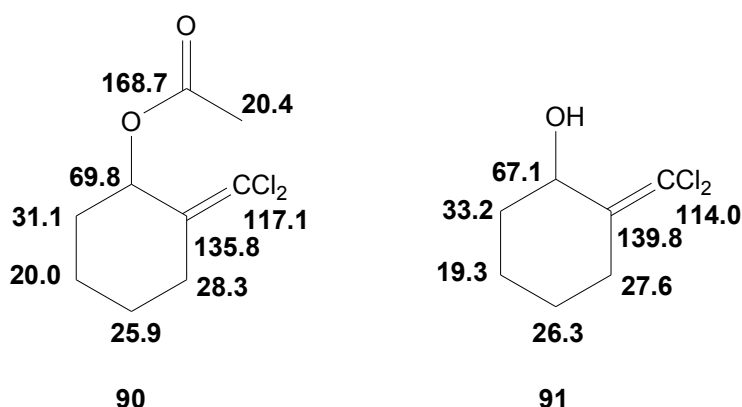


Abb.89: ^{13}C -NMR-Daten von Essigsäure-2-dichlormethylencyclohexylester (**90**) und 2-Dichlormethylencyclohexanol (**91**) in C_6D_6

Auf Grundlage dieser Resultate wird dem synthetisierten pentachlorierten Sigillin-Derivat **174** die in Abbildung 90 dargestellte chemische Verschiebung für die Dichlormethyleneinheit zugeordnet. Die Lage des dichlorierten Kohlenstoffatoms bei höherem Feld wird noch zusätzlich durch die HMBC-Kopplung des Kohlenstoffatoms bei $\delta = 131.0$ ppm zum Proton, welches sich am Kohlenstoffatom bei $\delta = 78.5$ ppm befindet, untermauert. Für das Kohlenstoffatom bei $\delta = 116.0$ ppm wird eine solche Kopplung nicht beobachtet, was auch hier vermutlich auf die Entfernung von vier Bindungen zurückgeführt werden kann. Die HMBC-Kopplungen zu den Protonen, die an den benachbarten Kohlenstoffatomen sitzen ($\delta = 33.0$ ppm und $\delta = 32.1$ ppm), sind dagegen für beide Kohlenstoffatome der Dichlormethyleneinheit identisch.

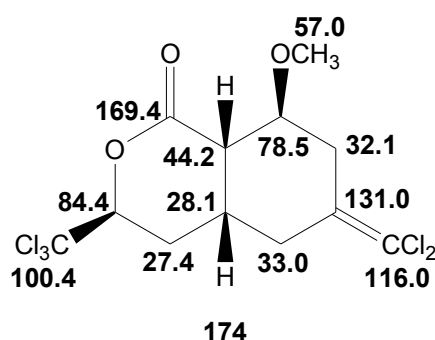


Abb.90: ^{13}C -NMR-Daten des synthetisierten pentachlorierten Sigillin-Derivats **174** in C_6D_6

Der Vergleich der Daten von Naturstoff und dem synthetisierten Sigillin-Derivat **174** mit exocyclischer Dichlormethyleneinheit spricht eventuell für eine endocyclische Lage der

Doppelbindung im Naturstoff. Allerdings ist schwer zu sagen, welchen Einfluss die *trans*-Verknüpfung der beiden Ringe auf die chemische Verschiebung der Doppelbindung ausübt, wohingegen im Sigillin-Derivat **174** eine *cis*-Verknüpfung vorliegt. Zudem befindet sich hier die Dichlormethyleneinheit in 8-Position und somit in γ -Position zu der elektronenliefernden Methoxygruppe und nicht wie im Naturstoff in 9-Position und somit in β -Position zur elektronenliefernden Hydroxygruppe, in dem sicherlich zudem noch die Acetoxymfunktion eine zusätzliche Wirkung hat. Daher werden als nächstes Substituenteneinflüsse in Cyclohexanderivaten betrachtet.

5.3 Substituenteneinflüsse auf die ^{13}C -Verschiebungen benachbarter Atome

Vergleicht man die chemischen Verschiebungen der α -, β - und γ -Kohlenstoffatome relativ zu den Substituenten der in Abb.91 dargestellten Cyclohexanderivate **210** bis **213**, so ist zu erkennen, dass die Entschirmung durch die funktionellen Gruppen nur in α -Position sehr gross ist, während sie in β -Position schon deutlich geringer ist. In γ -Stellung fällt die Entschirmung am geringsten aus. Die Hydroxy-Gruppe hat den stärksten entschirmenden Effekt in β -Position im Vergleich zur Acetoxy- und Methoxyfunktion, deren Werte etwa gleich sind. Im Cyclohexanol (**211**) ist das β -Kohlenstoffatom im Vergleich zu den Verbindungen **212** und **213** um eine Differenz von 3.6 ppm tieffeldverschoben.^[102]

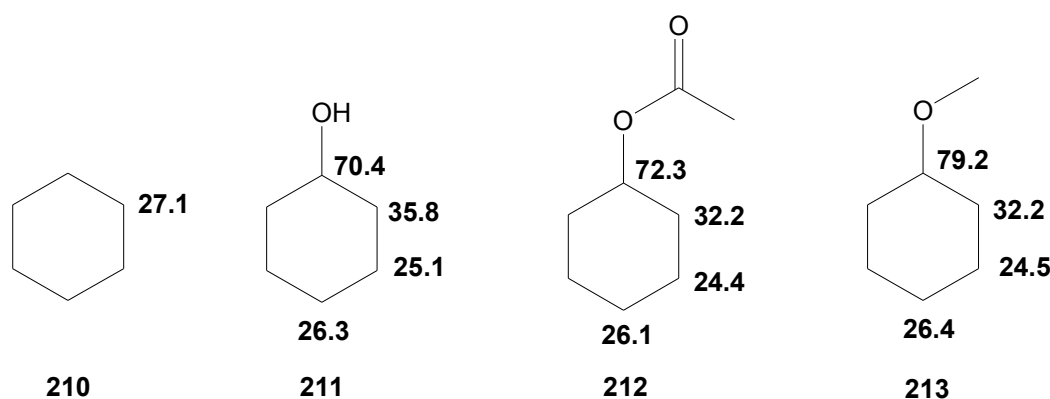


Abb.91: Einfluss des Hydroxy-, Acetoxy- und Methoxysubstituenten auf die chemischen Verschiebungen der benachbarten Kohlenstoffatome (δ relativ zu TMS)^[102]

Schaut man sich die ^{13}C -NMR-Daten des synthetisierten Essigsäure-2-dichlormethylen-cyclohexylesters (**90**) und von 2-Dichlormethylencyclohexanol (**91**) an, so wird dieser Befund hier wiedergespiegelt (Abb.89). Das β -Kohlenstoffatom, also das chlorfreie

Kohlenstoffatom der Doppelbindung, ist im 2-Dichlormethylencyclohexanol (**91**) um 4 ppm zu tieferem Feld verschoben als das im entsprechenden Acetoxy-substituierten Derivat **90**. Auch in den literaturbekannten Methylencyclohexanderivaten **214** bis **218** ist diese Tendenz vorzufinden (Abb.92).^{[103],[104],[105], [106]}

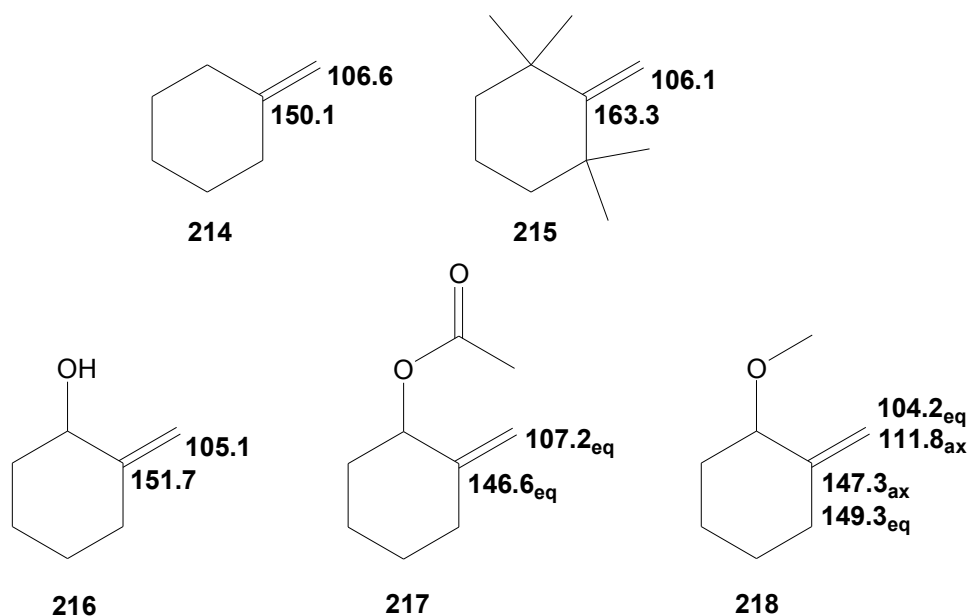


Abb.92: ^{13}C -Verschiebungen der Doppelbindung literaturbekannter Methylencyclohexanderivate (in CDCl_3)^{[103],[104],[105], [106]}

So liegen die chemischen Verschiebungen der beiden Kohlenstoffatome der Doppelbindung im Essigsäure-2-dichlormethylencyclohexylester (**90**) 18.7 ppm auseinander, bei 2-Dichlormethylen-cyclohexanol (**91**) sind es schon 25.8 ppm. Im Naturstoff liegt dagegen nur eine Differenz von 9.5 ppm vor! Die Acetoxyfunktion in β -Position zur Doppelbindung scheint wie anhand der Cyclohexanderivate erkennbar, keinen so grossen Einfluss zu haben. Auch das spricht eher für eine endocyclische Lage der dichlorierten Doppelbindung und somit für ein 6,7-Molekülgerüst des Sigillins. Doch müssen zunächst noch die chemischen Verschiebungen 1,2-dichlorierter Cycloheptenderivate betrachtet werden.

5.4 ^{13}C -Verschiebungen 1,2-dichlorierter Doppelbindungen

Die chemische Verschiebung für die 1,2-dichlorsubstituierte Doppelbindung in 1,2-Dichlorcyclohepten (**219**) liegt laut Literatur bei $\delta = 131.0$ ppm (Abb.93).^[107] Allerdings sind keine weiteren Derivate dieser Verbindung bekannt, um Substituenteneinflüsse auf die Doppelbindung abschätzen zu können. Daher wurden unchlorierte Substrate als Referenz verwendet. Die Chloratome in **219** haben keinen grossen Einfluss auf die chemische Verschiebung der Doppelbindung wie im Vergleich zu Cyclohepten (**82**) zu erkennen ist.^[108]

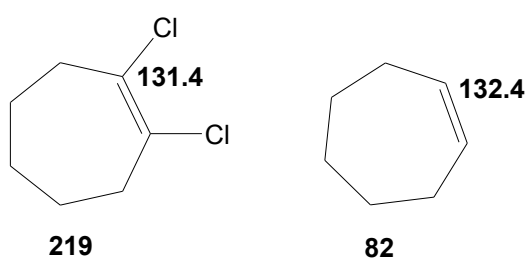
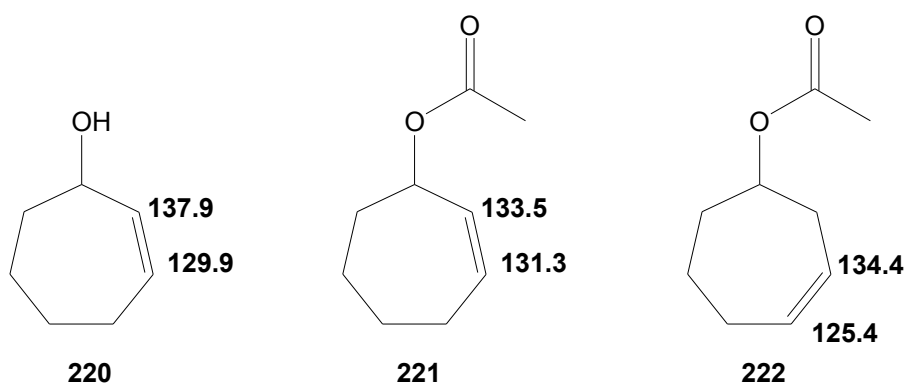


Abb.93: ^{13}C -Verschiebungen der Doppelbindung für 1,2-Dichlorcyclohepten (**219**)^[107] und Cyclohepten (**82**)^[108] in CDCl_3

5.5 Substituenteneinflüsse auf ^{13}C -Verschiebungen der Doppelbindung in Cycloheptenderivaten

Im Strukturvorschlag **13**, der das 6,7-Ringsystem für das Sigillin postuliert, befindet sich in α -Stellung zur dichlorierten Doppelbindung eine Hydroxygruppe und in β -Stellung eine Acetoxfunktion. Um einschätzen zu können, welchen Einfluss diese Substituenten auf die Doppelbindung haben, werden nachfolgend die chemischen Verschiebungen vereinfachter literaturbekannter Cycloheptenderivate betrachtet (Abb.94).

Wie zu erwarten hat die Hydroxyfunktion in 2-Cyclohepten-1-ol (**220**)^[108] im Vergleich zur Acetoxy-Funktion im entsprechenden Derivat^[109] **221** den stärker entschirmenden Effekt auf das nächstgelegene Kohlenstoffatom der Doppelbindung (Differenz 4.4 ppm). Im Strukturvorschlag **13** für das Sigillin tritt aber vermutlich genau der umgekehrte Fall auf, nämlich dass das der Hydroxygruppe nächstgelegene Kohlenstoffatom bei höherem Feld liegt als das andere.

Abb.94: ^{13}C -Verschiebungen der Doppelbindung in Cycloheptenderivaten (in CDCl_3)^{[108],[109],[110]}

Eine Erklärung hierfür könnte das Derivat **222**^[110] liefern, in dem die Acetoxyfunktion so wie in Strukturvorschlag **13** in β -Position zur Doppelbindung steht. Die Differenz der beiden Kohlenstoffatome an der Doppelbindung beträgt hier 9 ppm (im Hydroxyderivat **220** 8 ppm und im Naturstoff 9.5 ppm) und der Substituent in β -Stellung scheint einen stärker abschirmenden Effekt auf das von ihm weiter weg entfernte Kohlenstoffatom zu haben, welches bei $\delta = 125.4$ ppm erscheint, als in den Verbindungen **220** und **221**. Dieser Sachverhalt ähnelt dem im Strukturvorschlag **13**. Es fehlt aber noch die zusätzliche Hydroxygruppe. Welchen Einfluss diese auf die chemische Verschiebung der Doppelbindung hätte, kann an dieser Stelle nicht geklärt werden.

Eine exakte Aussage über die tatsächliche Struktur des „östlichen“ Molekülteils im Sigillin und die Lage der Doppelbindung ist nur durch absolute chemische Korrelation möglich, also durch die Totalsynthese eines der beiden Strukturvorschläge **11** bzw. **13**, da es schwierig ist, sterische und elektronische Effekte auf die chemische Verschiebung abzuschätzen. Es kann an dieser Stelle nur eine Tendenz angegeben werden.

Der „westliche“ Molekülteil, also das Hydroxytrichlormethylacton korreliert dagegen sehr gut mit den ^{13}C -NMR-Daten für das synthetisierte Hydroxylacton **123a** bzw. **123b** (Abb.95).

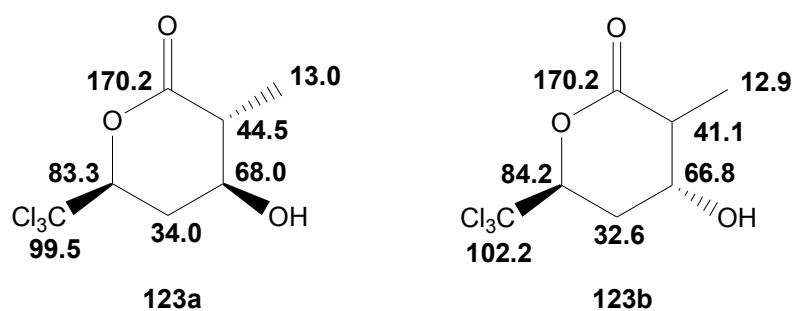


Abb.95: ¹³C-NMR-Daten von (3*R*, 4*S*, 6*S*)-4-Hydroxy-3-methyl-6-trichlormethyl-tetrahydropyran-2-on (**123a**) und (3*R*, 4*R*, 6*SR*)-4-Hydroxy-3-methyl-6-trichlormethyl-tetrahydropyran-2-on (**123b**)

6. Untersuchungen auf biologische Aktivität

Das Sigillin stellt in vielerlei Hinsicht einen aussergewöhnlichen Naturstoff dar. Für die organische Naturstoffsynthese besitzt es eine herausfordernde Struktur, für die chemische Ökologie wäre interessant zu erfahren, welche Funktion es in *Ceratophysella sigillata* ausübt und für die medizinische Chemie scheint es aufgrund einer potentiellen biologischen Aktivität vielversprechend.

So wurde (S)-3-Methyl-6-trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on (**107**), eine Schlüssolverbindung im Synthesepfad des Sigillins, auf seine biologische Aktivität untersucht. Dabei wurde eine beachtliche hemmende Wirkung auf ein bakterielles *quorum-sensing*-System, das in *Escherichia coli* exprimiert war, beobachtet.

Unter *quorum-sensing* wird die Kommunikation von Bakterien mittels chemischer Signalmoleküle, sogenannter *Autoinducer*, verstanden. Die *Autoinducer* messen die Populationsdichte, wodurch von der Populationsdichte abhängige zelluläre Prozesse wie z.B. die Produktion von Antibiotika, Virulenzfaktoren, Biofilmbildung, Transformationen etc. geregelt werden. Da viele Bakterien ernste Infektionen verursachen können, aber vielfach Immunität gegen Antibiotika aufweisen, stellt die Unterbindung ihrer chemischen Kommunikationsprozesse durch als "chemische Hemmer" wirkende Moleküle eine Alternative zur klassischen Wirkstoffforschung dar, die das Prinzip der Bakterienabtötung bzw. Einschränkung des Bakterienwachstums anwendet. ^{[111],[112]}

Die hemmende Wirkung von (S)-3-Methyl-6-trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on (**107**) lässt auch eine biologische Aktivität von Sigillin erwarten.

7. Zusammenfassung

Beim Sigillin handelt es sich um einen neuen pentachlorierten Naturstoff, der von *Brasse*^[33] in der Collembolenart *Ceratophysella sigillata* gefunden wurde. Seine Struktur ist bisher nicht vollständig aufgeklärt und da der Zugang aus biologischen Quellen stark begrenzt ist, stellt die Synthese eine essentielle Möglichkeit dar, um die exakte Struktur, Funktion und biologische Aktivität dieses Naturstoffes aufzuklären.

Während der vorliegenden Arbeit wurden Synthesestrategien für das Sigillin untersucht. Es gibt retrosynthetisch zwei unterschiedliche Wege, die zum einen zum 6,7-Ringsystem mit endocyclischer 1,2-dichlorierter Doppelbindung und zum anderen zum 6,6-Ringsystem mit exocyclischer 1,1-dichlorierter Doppelbindung des Sigillins führen (Abb.14 und Abb.16).

Im Mittelpunkt der Forschung stand die Chemie von Organochlorverbindungen, die bisher weitestgehend in der Literatur unbekannt ist. Von besonderem Interesse war dabei, Sigillin-Derivate darzustellen, deren spektroskopische Daten Anhaltspunkte über die Lage der chlorierten Doppelbindung im Naturstoff geben können. Dabei wurde nach Möglichkeiten gesucht, um ein pentachloriertes Lacton einmal als 6,7-Bicyclus und einmal als 6,6-Bicyclus darzustellen und dabei gleichzeitig Methoden für die Generierung einer endocyclischen 1,2-dichlorierten Doppelbindung bzw. einer exocyclischen 1,1-dichlorierten Doppelbindung zu finden.

Der erste Teil der Arbeit beschäftigt sich mit der Synthese von Modellverbindungen (Ester, Ether), die zwei chloresubstituierte Doppelbindungen enthalten. Anhand dieser Verbindungen wurde der Synthesepfad, der für die Darstellung des 6,7-Ringsystems des Sigillins vorgeschlagen wurde und als zentralen Schritt die Ringschlussmetathese zweier chloresubstituierter Doppelbindungen enthält (siehe Abb.12 und Abb.14), auf seine Durchführbarkeit getestet. Diese Modellverbindungen wurden bei unterschiedlichen Reaktionsbedingungen und unter Verwendung verschiedener Katalysatoren (Grubbs erster und zweiter Generation **61**, **62** und Hoveyda-Grubbs **63**) dem Versuch der Ringschlussmetathese unterzogen. Allerdings zeigte sich im Laufe der Arbeit, dass diese Methode zur Darstellung eines Siebenringes mit 1,2-dichlorierter Doppelbindung nicht in Frage kommt. Der Ringschluss wird vermutlich durch die sterische Hinderung aufgrund der Grösse des Chloratoms und die durch es verursachte Elektronenarmut der

Doppelbindungen verhindert. Somit konnte dieser Syntheseansatz in Richtung des Sigillins ausgeschlossen werden. Auch die Umsetzung eines 2-Hydroxyketons mit PCl_5 , wie anhand von 2-Hydroxycycloheptanon (**83**) erprobt wurde, sowie die Anwendung der *McMurry*-Reaktion von Säurechloriden, kommt als Synthesemethode für einen Siebenring mit 1,2-dichlorierter Doppelbindung nicht in Frage.

Im zweiten Teil der Arbeit stand die Darstellung von ungesättigten trichlormethylsubstituierten δ -Lactonen im Vordergrund, die Schlüsselbausteine auf dem Weg zum Sigillin darstellen. Dabei konnte eine neue Syntheseroute für 6-Trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on und 3-Methyl-6-trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on in racemischer und enantiomerenreiner Form entwickelt werden. Diese Lactone wurden desweiteren Funktionalisierungsreaktionen unterzogen. Dazu wurden sie auf ihre Michael-Akzeptorfähigkeit hin untersucht. Li-organische Verbindungen konnten aufgrund ihrer nucleophilen Substitution an der Trichlormethylgruppe bereits während der Diplomarbeit ausgeschlossen werden.^[36] Die Einführung einer Allylfunktion durch stöchiometrische Kupfer- bzw. kupferkatalysierte Grignard-Reagenzien führte nur zur 1,2-Addition mit anschließender Lactonöffnung. Die Verwendung von Allyltrimethylsilan in einer *Hosomi-Sakurai*-Reaktion sowie die Verwendung von Zinn- und Zink-Allylreagenzien scheiterte an der Unreaktivität der Lactone. Es gelang jedoch, eine 1,4-Addition einer Vinylfunktion durch kupferkatalysierte Grignard-Reagenzien zu erreichen.

Hauptaugenmerk der Funktionalisierungsreaktionen der Trichlormethylactone lag jedoch auf der Diels-Alder-Reaktion mittels welcher ein Syntheseweg zum 6,6-Ringsystem eines Sigillin-Derivats vorgeschlagen wurde (Abb.15, Kap.3.2). Die Trichlormethylactone wurden mit verschiedenen Dienen und bei unterschiedlichen Reaktionsbedingungen (Variation in der Temperatur und dem verwendeten Reaktionsmedium, Einsatz von Lewis-Säuren, Arbeiten in geschlossenen Apparaturen) umgesetzt. Dabei wurde festgestellt, dass es sich bei den Trichlormethylactonen um eher schlechte Dienophile handelt, die nur mit sehr elektronenreichen Dienen wie dem Danishefsky-Dien **131** reagieren und dazu sehr drastische Bedingungen benötigen (Bombenrohr, hohe Temperaturen). Ausserdem wurde beobachtet, dass eine Methylgruppe in α -Position die Diels-Alder-Reaktivität dieser Lactone zusätzlich vermindert, so dass diese als Synthesebausteine für präparativ ergiebige Reaktionen nicht geeignet sind. Die Reaktivität von 6-Trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on (**96**) war im Vergleich besser, allerdings bewirkt hier das Fehlen der Methylgruppe in α -Position unter den thermischen Reaktionsbedingungen die Eliminierung

guter Abgangsgruppen aus dem Produkt, so dass z.B. (*E,E*)-1,4-Diacetoxy-1,3-butadien (**136**) als Dien nicht in Frage kommt. Insgesamt wurden die vier besten Ergebnisse in den Diels-Alder-Versuchen bei den in Abbildung 96 dargestellten Reaktionen erreicht, wobei nur die Reaktion zwischen 6-Trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on (**96**) und dem Danishefsky-Dien **131** mit präparativ verwertbarem Ergebnis verlief.

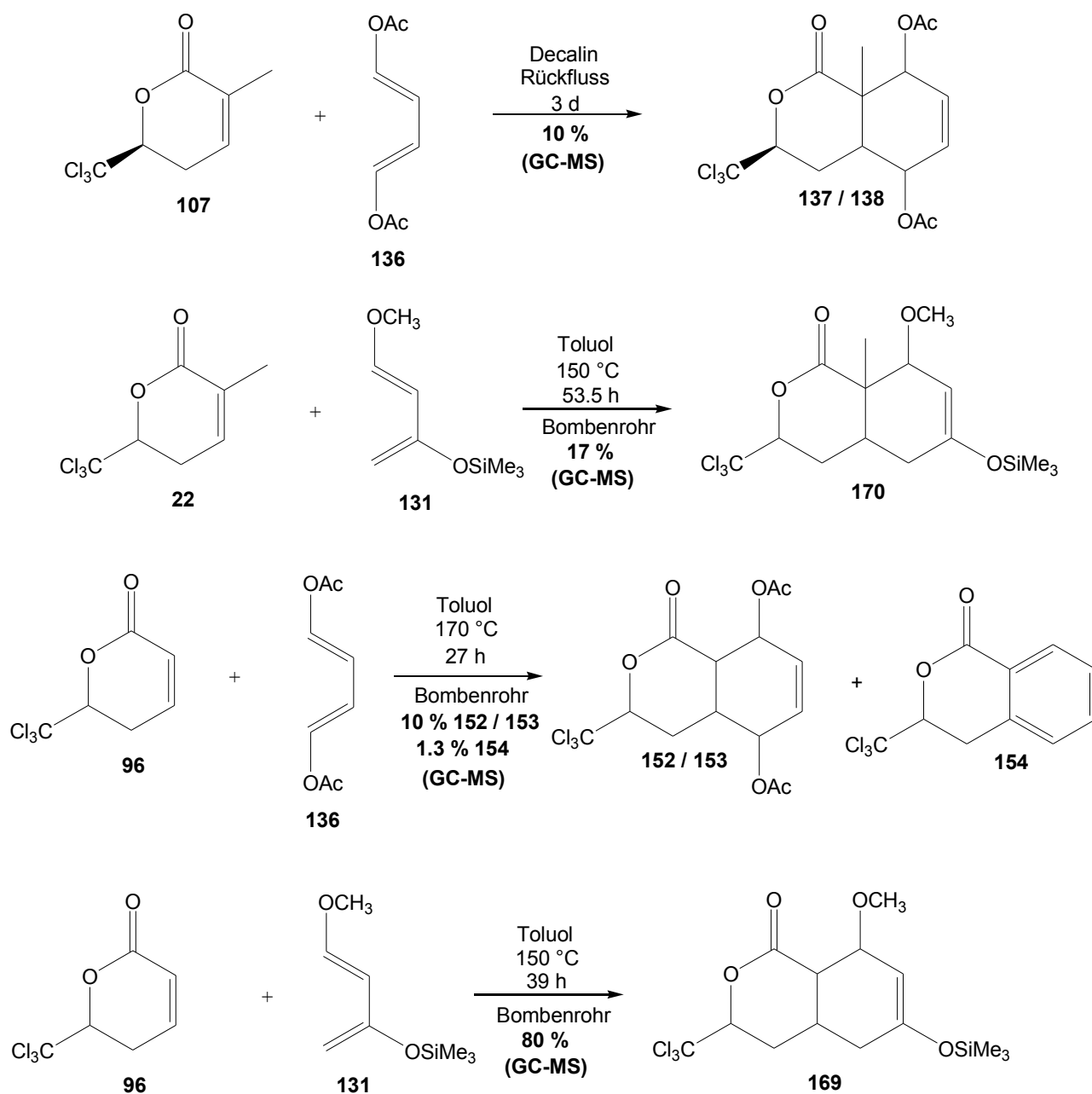


Abb.96: Diels-Alder-Reaktionen mit den besten Ergebnissen

Ein Einfluss der Trichlormethylgruppe auf die Reaktionsträgheit der Trichlormethylactone

konnte durch Diels-Alder-Versuche an dem „chlorfreien“ Analogon 6-Methyl-5,6-dihydropyran-2-on (**165**) ausgeschlossen werden.

Durch Anwendung der Diels-Alder-Reaktion als zentralen Reaktionsschritt gelang es schliesslich, ein Sigillin-Derivat darzustellen (Abb.97). Der erhaltene Silylenolether **169** lieferte nach Hydrolyse 10-Methoxy-4-trichlormethyl-3-oxabicyclo[4.4.0]decan-2,8-dion, welches im Verhältnis 3:1 hauptsächlich als exo-Isomer **172** vorlag. Die Konfiguration konnte durch quantenmechanische Berechnungen (B3LYP/6-311+G(2d,p), GIAO), die mit den experimentellen Werten verglichen wurden, bestätigt werden.

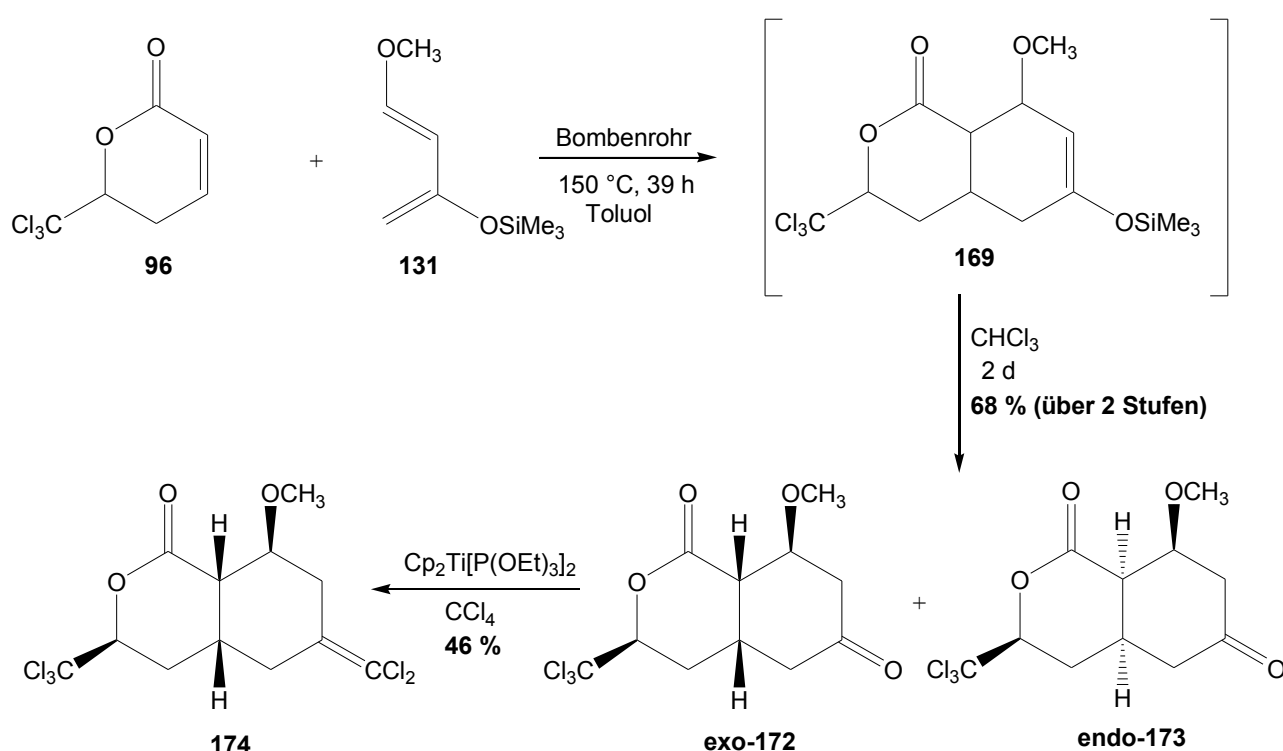


Abb.97: Synthese des Sigillin-Derivats **174**

Die Einführung der Dichlormethyleneinheit bereitete anfangs Schwierigkeiten, da eine in Vorversuchen an einer Modellverbindung erprobte Wittig-analoge^[40] Methode hier nicht gelang. In einem Tebbe-analogen^[41] Prozess konnte schliesslich durch Umsetzung von **exo-172** das Sigillin-Derivat **174** erhalten werden. Ein anschliessender Versuch der Einführung einer Methylgruppe in **174** führte zur Eliminierung der Methoxygruppe mit anschliessender Lactonöffnung; es konnten lediglich 5 % gewünschtes methyliertes Produkt detektiert werden.

Durch die erfolgreiche Synthese des Sigillin-Derivats **174** konnten seine ^{13}C -Daten,

besonders die der Dichlormethyleneinheit, mit den ^{13}C -Daten des Naturstoffes verglichen werden. Die Ergebnisse dieses Vergleichs werden ausführlich in Kap.5 diskutiert. Auch die während dieser Arbeit synthetisierten Modellverbindungen Essigsäure-2-dichlormethylencyclohexylester (**90**) und 2-Dichlormethylencyclohexanol (**91**) werden bei dieser Diskussion berücksichtigt.

Abschliessend lässt sich sagen, dass die im Laufe dieser Arbeit durchgeführten Reaktionen wesentlich zum Verständnis der Chemie, aber auch der massenspektrometrischen und spektroskopischen Eigenschaften von Organochlorverbindungen beigetragen haben. Auf diese Weise konnten Grundlagen für Ansätze zur Totalsynthese des Sigillins gelegt werden. Die biologische Aktivität, die bei der dargestellten "Zwischenverbindung" (S)-3-Methyl-6-trichlormethyl-5,6-dihydro-pyran-2-on (**107**) gefunden wurde, macht das Sigillin nicht nur aus dem Blickwinkel eines Synthesechemikers zu einem interessanten Forschungsziel für die Zukunft.

8. Experimenteller Teil

8.1 Allgemeines

Chemikalien

Die für die Synthesen benötigten Chemikalien wurden von den Firmen Acros, Aldrich, Fluka und Merck bezogen. Alle Reaktionen, bei denen feuchtigkeits- und luftempfindliche Verbindungen oder eingesetzt wurden, wurden in ausgeheizten Glasapparaturen unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach konventionellen Methoden getrocknet.^[113]

Analytische Geräte

Kernresonanzspektroskopie (NMR): Kernresonanzspektren wurden auf einem DRX-400 für ^1H (400 MHz) und für ^{13}C (100 MHz) sowie einem AC-200F für ^1H (200 MHz) und für ^{13}C (50 MHz) der Firma Bruker aufgenommen. Die chemische Verschiebung wird in ppm angegeben; als interner Standard ($\delta = 0.0$ ppm) wurde Tetramethylsilan verwendet. Zur exakten Zuordnung der Signale wurden teilweise 2D-NMR-Experimente gemessen. Dazu wurden $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY, $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HSQC, $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HMBC und $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -NOESY-Spektren aufgenommen.

Gaschromatographie (GC): Für gaschromatographische Untersuchungen wurde ein 8000 Top-Gaschromatograph der Firma ThermoQuest mit Flammenionisationsdetektor verwendet. Als Trägergas diente Wasserstoff. Die Messungen erfolgten mit einer fused-silica-Kapillare (30 m; 0.32 mm Innendurchmesser), die mit einer BPX-5-Phase belegt ist. Der GC-Ofen wurde von 60 °C (2 min isotherm) mit einer Heizrate von 10 °C / min auf 320 °C geheizt.

Massenspektrometrie (MS): Für massenspektrometrische Untersuchungen wurde ein Gerät HP6890/HP5973 der Firma Hewlett-Packard verwendet, das anhand einer gekoppelten GC-MS-Methode arbeitet. Der Gaschromatograph wurde mit einem Split/Splitless-Injektor und einer Fused-Silica-Kapillarsäule des Typs BPX-5 (25 m Länge, 0.22 mm Innendurchmesser) betrieben. Das Trägergas war Helium mit einem konstanten

Volumenstrom von 1 ml/min. Der GC-Ofen wurde von 50 °C (5 min isotherm) bzw. bei den schwerer flüchtigen Verbindungen von 60°C (2 min isotherm) mit einer Heizrate von 10° C / min auf 320 °C geheizt. Das Massenspektrometer wurde mit 70 eV Elektronenstoßionisierung betrieben.

Spezifische optische Aktivität: Zur Messung der Drehwerte optisch aktiver Substanzen wurde ein Polarimeter der Firma „Dr. Kernchen Propol Digital Automatic Polarimeter“ verwendet.

Schmelzpunkte: Die Schmelzpunktbestimmung erfolgte auf dem Gerät MEL-TEMP II der Firma Laboratory Devices, USA.

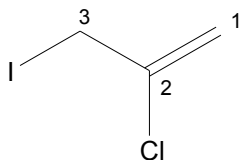
Dünnschicht- und Säulenchromatographie

Reaktionskontrolle erfolgte dünnschichtchromatographisch auf Kieselgelplatten der Firma Macherey-Nagel (Polygram SIL G/UV₂₅₄). Zur Detektion der Flecken wurde ein Vanilintauchbad (8 g Vanilin und 2.5 ml konz. Schwefelsäure in 200 ml Ethanol) bzw. ein Molybdätophosphorsäuretauchbad (10 g Molybdätophosphorsäure in 100 ml Ethanol) verwendet. Nach dem Eintauchen der Chromatogramme wurden diese zum Sichtbarmachen der Flecken mit einem Heißluftfön erwärmt.

Säulenchromatographische Trennungen der Rohprodukte wurden an Flash-Kieselgel (Körnergrösse 0.063-0.2 mm ASTM) der Firma Merck durchgeführt.

8.2 Darstellung von 4-Chlor-4-pentensäure-2-chlorallylester

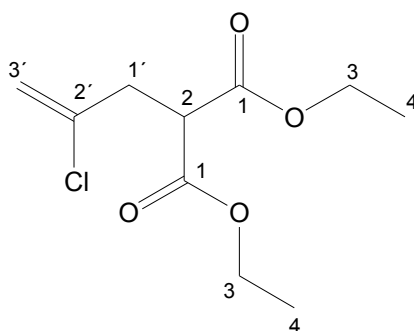
8.2.1 2-Chlor-3-iod-1-propen^[114]



Es werden 10.5 ml (114 mmol) frisch destilliertes 2,3-Dichlor-1-propen (**68**) in 90 ml absolutem Aceton vorgelegt. Dann werden 31 g (207 mmol) NaI dazugegeben. Die Reaktionslösung wird 3 Stunden unter Rückfluß bei Lichtausschluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird auf Wasser gegossen und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung im nächsten Versuch eingesetzt. Die Produktausbeute beträgt 100 % (GC-MS) .

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 204 (20), 202 (54, M^+), 167 (3), 127 (44), 77 (24), 75 (75), 51 (7), 49 (21), 40 (20), 39 (100), 38 (26), 37 (15)

8.2.2 2-(2-Chlorallyl)-malonsäurediethylester^[115]



Es werden 8 g (333 mmol) NaH in 250 ml absolutem DMF suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Dann werden 47.9 ml (316 mmol) Diethylmalonsäurediethylester über einen Zeitraum von einer Stunde langsam zugetropft. Es wird 30 min bis zum Ende der Wasserstoffentwicklung gerührt, bevor 63.63 g (315 mmol) des Iodids **69** dazugegeben

werden. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird auf Eiswasser gegossen und fünfmal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es folgt eine säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Laufmittel Pentan / Diethylether 25:1). Die Produktausbeute liefert 37.59 g (0.161 mmol, 51 %).

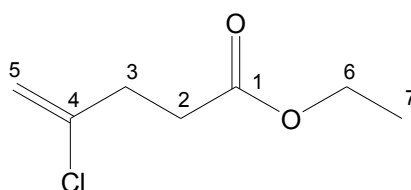
R_f -Wert: 0.13 (Pentan / Diethylether 20:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.24 (2 x d, 2H, H-3', J = 1.4 Hz, 1.5 Hz), 4.21 (2 x q, 4H, H-3, ³J_{H3,H4} = 7.1 Hz), 3.76 (t, 1H, H-2, ³J_{H2,H1'} = 7.5 Hz), 2.94 (dd, 2H, H-1', J = 0.9 Hz, ³J_{H1',H2} = 7.5 Hz), 1.27 (t, 6H, H-4, ³J_{H4,H3} = 7.1 Hz)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 168.1 (C-1), 138.4 (C-2'), 114.9 (C-3'), 61.6 (C-3), 50.0 (C-2), 38.2 (C-1'), 14.0 (C-4)

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 236, 234 (0, M⁺), 199 (98), 191 (3), 189 (9), 163 (5), 161 (15), 153 (6), 145 (15), 143 (72), 135 (4), 134 (11), 133 (14), 132 (13), 125 (100), 117 (12), 115 (37), 97 (50), 87 (11), 81 (29), 69 (14), 55 (21), 53 (50), 51 (18), 43 (11), 39 (11)

8.2.3 4-Chlor-4-pentensäurediethylester^[116]



Es wird 1 g (4.274 mmol) des substituierten Malonsäurediethylesters **70** in 7.5 ml DMSO gelöst und mit 0.5 ml H₂O und 494 mg (8.517 mmol) NaCl versetzt. Dann wird 6 Stunden lang auf 160 °C erhitzt. Nachdem die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt ist, wird mit H₂O hydrolysiert und fünfmal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nochmal mit H₂O gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Laufmittel Pentan / Diethylether 15:1). Die

Produktausbeute beträgt 390 mg (2.407 mmol, 56 %).

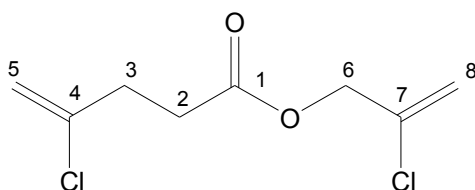
R_f -Wert: 0.4 (Pentan / Diethylether 15:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.12 (2 x d, 2H, H-5, *J* = 1.1 Hz, 1.4 Hz), 4.08 (q, 2H, H-6, ³*J*_{H6,H7} = 7.1 Hz), 2.62 – 2.57 (m, 2H, CH₂), 2.52 – 2.48 (m, 2H, CH₂), 1.19 (t, 3H, H-7, ³*J*_{H7,H6} = 7.1 Hz)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 172.0 (C-1), 140.9 (C-4), 112.9 (C-5), 60.5 (C-6), 34.3 (CH₂), 32.2 (CH₂), 14.1 (C-7)

EI-MS (70 eV): *m/z* (%) = 164, 162 (0, M⁺), 127 (94), 119 (15), 117 (46), 99 (100), 91 (24), 89 (69), 88 (15), 81 (8), 77 (3), 75 (4), 71 (16), 70 (10), 63 (5), 61 (8), 57 (7), 55 (16), 54 (13), 53 (94), 52 (10), 51 (18), 50 (10), 45 (7), 43 (23), 42 (15), 39 (30)

8.2.4 4-Chlor-4-pentensäure-2-chlorallylester^[117]



In 4.5 ml (5.229 g, 56.837 mmol) 2-Chlor-2-propen-1-ol (**72**) werden 300 mg (1.852 mmol) 4-Chlor-4-pentensäurediethylester (**71**) gelöst und mit 47 mg (10 mol%) Dibutylzinnoxid versetzt. Es wird 7 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit gesättigter NaHCO₃-Lösung hydrolysiert und die wässrige Phase viermal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Laufmittel Pentan / Diethylether 25:1). Die Produktausbeute liefert 320 mg (1.538 mmol, 83 %).

R_f -Wert: 0.32 (Pentan / Diethylether 25:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.47 (d, 1H, CH₂, *J* = 1.7 Hz), 5.41 (d, 1H, CH₂, *J* = 1.7 Hz), 5.21 (2 x d, 2H, CH₂, *J* = 1.1 Hz, *J* = 1.5 Hz), 4.67 (s, 2H, H-6), 2.72 – 2.64 (m,

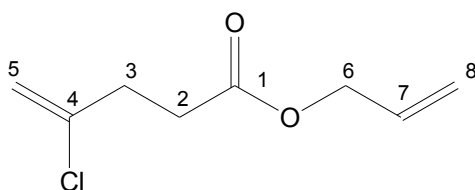
4H, H-2 und H-3)

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 171.1 (C-1), 140.5 (C-4 od. C-7), 135.8 (C-4 od C-7), 115.1 (C-5 od C-8), 113.3 (C-5 od C-8), 66.1 (C-6), 34.2 (C-2 od C-3), 32.0 (C-2 od C-3)

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 212, 210, 208 (0, M^+), 175 (15), 173 (46), 147 (3), 145 (8), 133 (4), 119 (11), 117 (30), 115 (3), 113 (5), 109 (7), 98 (20), 91 (34), 89 (44), 90 (11), 88 (11), 81 (5), 77 (17), 75 (30), 63 (8), 61 (14), 55 (28), 54 (10), 53 (100), 52 (7), 51 (20), 50 (8), 49 (16), 43 (12), 42 (11), 41 (6), 40 (11), 39 (75), 38 (11)

8.3 Darstellung von 4-Chlor-4-pentensäureallylester

8.3.1 4-Chlor-4-pentensäureallylester^[117]



Es werden 300 mg (1.852 mmol) 4-Chlor-4-pentensäurediethylester (**71**) in 15 ml Allylalkohol **73** gelöst und mit 46 mg (10 mol%, 0.185 mmol) Dibutylzinnoxid versetzt. Es wird 8 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 40 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung hydrolysiert und viermal mit Diethylether extrahiert. Der weiße Niederschlag wird über Kieselgel abfiltriert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet. Der Allylalkohol und der Diethylether werden abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Pentan / Diethylether 30:1). Die Produktausbeute liefert 200 mg (1.149 mmol, 62 %).

R_f -Wert: 0.33 (Pentan / Diethylether 25:1)

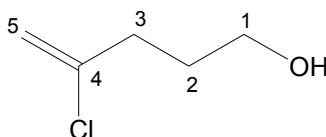
^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.91 (ddd, 1H, H-7, $^3J_{\text{H7,H6}} = 5.7$ Hz, $^3J_{\text{H7,H8}} = 10.4$ Hz, $^3J_{\text{H7,H8}} = 17.2$ Hz), 5.32 (dq, 1H, H-8, $J = 1.5$ Hz, $^3J_{\text{H8,H7}} = 17.2$ Hz), 5.24 (dq, 1H, H-8, $J = 1.3$ Hz, $^3J_{\text{H8,H7}} = 10.4$ Hz), 5.20 (2 x d, 2H, H-5, $J = 1.2$ Hz, $J = 1.4$ Hz), 4.59 (dt, 2H, H-6, $^4J = 1.4$ Hz, $^3J_{\text{H6,H7}} = 5.7$ Hz), 2.71 – 2.67 (m, 2H, CH_2), 2.64 – 2.59 (m, 2H, CH_2)

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 171.7 (C-1), 140.8 (C-4), 132.0 (C-7), 118.3 (C-5 od C-8), 113.0 (C-5 od C-8), 65.2 (C-6), 34.3 (C-2 od C-3), 32.1 (C-2 od C-3)

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 176, 174 (0, M^+), 139 (54), 135 (3), 133 (11), 119 (8), 117 (21), 111 (10), 98 (15), 93 (15), 91 (26), 90 (15), 89 (49), 88 (11), 83 (11), 79 (20), 77 (13), 70 (7), 63 (5), 61 (8), 55 (26), 53 (100), 51 (15), 41 (88), 39 (66)

8.4 Darstellung von 2-Chlor-5-(2-chlorallyloxy)-pent-1-en

8.4.1 4-Chlorpent-4-en-1-ol^[118]

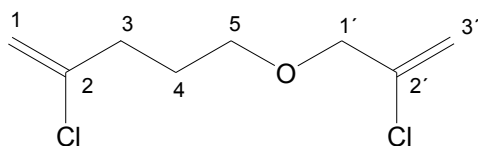


In 3 ml absolutem Diethylether werden 47 mg (1.235 mmol) LiAlH_4 suspendiert. Dann werden 100 mg (0.617 mmol) 4-Chlor-4-pentensäurediethylester (**71**) langsam dazugetrofft, so dass der Diethylether mässig siedet. Es wird eine Stunde gerührt und anschliessend vorsichtig mit Eiswasser hydrolysiert. Die wässrige Phase wird viermal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt (64 mg, 0.533 mmol, 86 %) ist rein genug, um im nächsten Syntheseschritt eingesetzt zu werden.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.10 (s, 2H, H-5), 3.61 (t, 2H, H-1, $^3J_{\text{H1,H2}} = 6.3$ Hz), 2.38 (t, 2H, H-3, $^3J_{\text{H3,H2}} = 7.4$ Hz), 1.76 (quin, 2H, H-2, $^3J_{\text{H2,H1}} = 6.3$ Hz, $^3J_{\text{H2,H3}} = 7.4$ Hz)

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 142.2 (C-4), 112.4 (C-5), 61.4 (C-1), 35.5 (CH_2), 30.1 (CH_2)

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 122 (0), 120 (1, M^+), 104 (7), 102 (21), 92 (5), 90 (7), 84 (5), 77 (14), 76 (14), 67 (100), 66 (24), 65 (15), 63 (6), 61 (8), 55 (23), 53 (41), 44 (67), 41 (32), 39 (57)

8.4.2 2-Chlor-5-(2-chlorallyloxy)-pent-1-en^[119]

In 2 ml absolutem THF werden 100 mg (0.833 mmol) 4-Chlorpent-4-en-1-ol (**77**) vorgelegt und vorsichtig mit NaH (80 %ige Dispersion in Mineralöl, 30 mg, 1 mmol) versetzt. Nach Ende der Wasserstoffentwicklung wird die Reaktionslösung zum Kochen gebracht. Dann werden innerhalb von 20 min 0.08 ml (101 mg, 0.919 mmol) frisch destilliertes 2,3-Dichlor-1-propen (**68**) dazugegeben. Es wird 4 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit Eiswasser hydrolysiert und viermal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Laufmittel Pentan / Diethylether 30:1). Die Produktausbeute liefert 80 mg (0.412 mmol, 49 %).

R_f -Wert: 0.36 (Pentan / Diethylether 25:1)

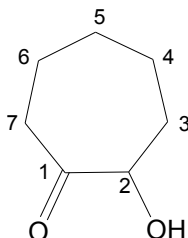
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.37 (q, 1H, H-5, $J = 1.3$ Hz), 5.29 - 5.28 (m, 1H, CH_2), 5.10 – 5.09 m, 1H, CH_2), 3.95 (t, 2H, H-1', $^4J_{\text{H}1',\text{H}3'} = 1.1$ Hz), 3.42 (t, 2H, H-1, $^3J_{\text{H}1,\text{H}2} = 6.2$ Hz), 2.39 (t, 2H, H-3, $^3J_{\text{H}3,\text{H}2} = 7.1$ Hz), 1.82 – 1.76 (m, 2H, H-2)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 142.1 (C-4 od C-2'), 138.3 (C-4 od C-2'), 113.3 (C-5 od C-3'), 112.5 (C-5 od C-3'), 73.3 (C-1 oder C-1'), 68.9 (C-1 oder C-1'), 35.7 (C-3) 27.2 (C-2)

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 198, 196, 194 (0, M^+), 161 (5), 159 (15), 123 (7), 120 (4), 118 (11), 105 (7), 104 (7), 103 (7), 102 (18), 95 (8), 91 (11), 89 (23), 84 (46), 83 (19), 77 (32), 76 (30), 75 (72), 67 (100), 66 (14), 65 (18), 63 (10), 61 (13), 55 (33), 53 (41), 51 (15), 49 (19), 41 (54), 40 (20), 39 (100)

8.5 Darstellung von 2-Hydroxycycloheptanon

8.5.1 2-Hydroxycycloheptanon^[54]



Eine Mischung aus 10 g (63.291 mmol) KMnO_4 , 5 g (20 mmol) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ und 0.5 ml H_2O wird in 38 ml CH_2Cl_2 suspendiert. Dann werden 1.07 g (10 mmol) Cyclohepten (**82**), gelöst in 13 ml CH_2Cl_2 , dazugegeben, gefolgt von 2.5 ml *tert*-Butanol. Anschliessend wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, bevor die Reaktionslösung über Celite filtriert wird. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel Pentan / Diethylether 1:1). Die Produktausbeute beläuft sich auf 450 mg (3.516 mmol, 35 %).

R_f -Wert: 0.44 (Pentan / Diethylether 1:1)

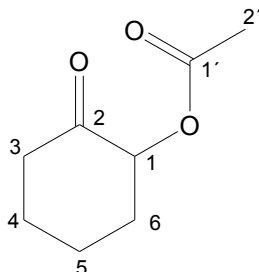
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.31 (dd, 1H, H-2, $^3J = 3.6$ Hz, $^3J = 9.5$ Hz), 2.74 – 2.63 (m, 1H, CH_2), 2.51 – 2.43 (m, 1H, CH_2), 2.37 – 2.02 (m, 1H, CH_2), 1.90 – 1.79 (m, 3H, CH_2), 1.77 – 1.55 (m, 3H, CH_2), 1.42 – 1.27 (m, 1H, CH_2)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 213.8 (C-1), 77.0 (C-2), 40.0 (CH_2), 33.7 (CH_2), 29.4 (CH_2), 26.5 (CH_2), 23.4 (CH_2)

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 128 (4, M^+), 110 (25), 99 (3), 95 (4), 92 (4), 84 (6), 83 (5), 82 (17), 81 (19), 71 (8), 69 (5), 68 (6), 67 (24), 66 (15), 58 (7), 57 (100), 56 (10), 55 (19), 54 (9), 44 (25), 43 (19), 42 (16), 41 (27), 39 (20)

8.6 Darstellung von 2-Dichlormethylencyclohexanol

8.6.1 Essigsäure-2-oxocyclohexylester^[118]



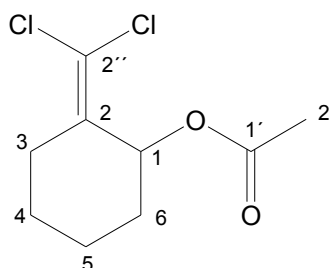
In 3 ml Pyridin und 2 ml Dichlormethan werden 500 mg (4.386 mmol) 2-Hydroxycyclohexanon (**88**) suspendiert. Unter Eiskühlung werden 2 g (25.641 mmol, 1.8 ml) Acetylchlorid langsam dazugetropft. Es wird 20 min auf 60 °C erwärmt und anschliessend noch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt bevor mit Eiswasser hydrolysiert wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird noch dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaHCO₃-Lösung neutralisiert und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird einer säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel unterzogen (Laufmittel: Pentan / Diethylether 5:1). Die Produktausbeute liefert 240 mg (1.538 mmol, 35 %).

R_f-Wert: 0.43 (Pentan / Diethylether 1:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.19 – 5.14 (m, 1H, H-1), 2.54 – 2.48 (m, 1H, CH₂), 2.44 – 2.35 (dddd, 1H, CH₂, ²J = 13.5 Hz, J = 6.1 Hz, J = 1.0 Hz), 2.32 – 2.27 (m, 1H, CH₂), 2.15 (s, 3H, H-2'), 2.12 – 2.05 (m, 1H, CH₂), 2.01 – 1.95 (m, 1H, CH₂), 1.82 – 1.74 (m, 2H, CH₂), 1.68 – 1.60 (m, 1H, CH₂)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 204.9 (C-2), 170.4 (C-1'), 77.0 (C-1), 41.1 (C-3), 33.5 (C-6), 27.6 (CH₂), 24.2 (CH₂), 21.1 (C-2')

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 156 (4, M⁺), 114 (15), 113 (29), 96 (9), 95 (6), 85 (11), 68 (8), 67 (24), 57 (10), 55 (9), 43 (100), 41 (18), 39 (15)

8.6.2 Essigsäure-2-dichlormethylencyclohexylester^[40]

Es werden 150 mg (0.962 mmol) Essigsäure-2-oxocyclohexylester (**89**) in 3 ml absolutem Acetonitril gelöst und mit 1.005 g (3.836 mmol, 4 eq) Triphenylphosphin versetzt. Die Reaktionslösung wird auf 0°C gekühlt bevor 300 mg (1.974 mmol, 2eq) Tetrachlorkohlenstoff auf einmal dazugegeben werden. Es wird auf Raumtemperatur erwärmt und 24 Stunden gerührt. Dann wird mit Diethylether und Wasser versetzt, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Pentan / Diethylether 20:1). Die Produktausbeute liefert 120 mg (0.541 mmol, 56 %).

R_f-Wert: 0.26 (Pentan / Diethylether 20:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.94 (s, 1H, H-1), 2.83 – 2.78 (m, 1H, H-3), 2.17 (td, 1H, H-3, ²J_{H3, H3} = 13.8 Hz, ³J_{H3, H4} = 4.5 Hz), 2.06 (s, 3H, H-2'), 2.05 – 2.00 (m, 1H, CH₂), 1.88 – 1.83 (m, 1H, CH₂), 1.68 (tt, 1H, CH₂, ²J = 13.2 Hz, ³J = 3.7 Hz), 1.62 – 1.46 (m, 2H, CH₂), 1.36 (tt, 1H, CH₂, ²J = 13.2 Hz, ³J = 4.0 Hz)

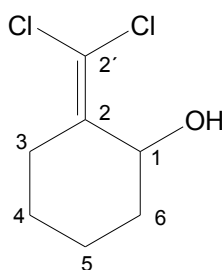
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 169.1 (C-1'), 135.1 (C-2), 116.9 (C-2''), 69.9 (C-1), 31.1 (C-6), 28.1 (C-3), 25.9 (C-4), 21.0 (C-2'), 19.9 (C-5)

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 6.07 (s, 1H, H-1), 2.65 – 2.60 (m, 1H, H-3), 1.97 (td, 1H, H-3, ²J_{H3, H3} = 13.8 Hz, ³J_{H3, H4} = 4.4 Hz), 1.79 – 1.74 (m, 1H, H-6), 1.58 (s, 3H, H-2'), 1.42 – 1.37 (m, 2H, H-4 und H-5), 1.15 – 1.02 (m, 2H, H-6 und H-5), 0.93 (dt, 1H, H-4, ²J_{H4, H4} = 13.6 Hz, ³J = 3.9 Hz)

^{13}C -NMR (100 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 168.7 (C-1'), 135.8 (C-2), 117.1 (C-2'), 69.8 (C-1), 31.1 (C-6), 28.3 (C-3), 25.9 (C-4), 20.4 (C-2'), 20.0 (C-5)

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 226 (0), 224 (1), 222 (2, M^+), 189 (7), 187 (20), 166 (2), 164 (15), 162 (22), 149 (3), 147 (9), 145 (10), 129 (20), 127 (59), 109 (54), 101 (3), 99 (8), 91 (63), 81 (15), 79 (13), 77 (12), 75 (10), 73 (15), 65 (11), 63 (7), 51 (15), 43 (100), 41 (11), 39 (18)

8.6.3 2-Dichlormethylencyclohexanol^[118]



In 4 ml absolutem Diethylether werden 117 mg (3.079 mmol, 4 eq) LiAlH_4 suspendiert. Dann wird tropfenweise eine Lösung aus 170 mg (0.766 mmol) der Dichlormethylenverbindung **90** in 2 ml absolutem Diethylether zugegeben, so dass der Diethylether mässig siedet. Es wird 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann vorsichtig mit Eiswasser hydrolysiert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase noch fünfmal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt (120 mg, 0.667 mmol, 87 %) bedarf keiner weiteren Reinigung.

Schmelzpunkt: 64 °C

^1H -NMR (400 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 4.38 (d, 1H, H-1, $J = 2.2$ Hz), 2.33 – 2.27 (m, 1H, H-3), 1.82 (td, 1H, H-3, $^2J_{\text{H}_3, \text{H}_3} = 13.7$ Hz, $^3J_{\text{H}_3, \text{H}_4} = 4.5$ Hz), 1.42 – 1.33 (m, 2H, H-5 und H-6), 1.21 – 1.14 (m, 1H, H-4), 0.91 – 0.73 (m, 2H, H-5 und H-6), 0.69 (dt, 1H, H-4, $^2J_{\text{H}_4, \text{H}_4} = 13.4$ Hz, $^3J = 3.9$ Hz)

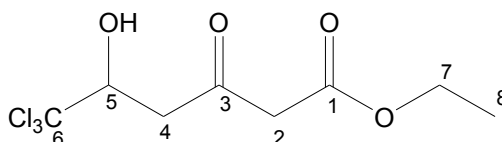
^{13}C -NMR (100 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 139.8 (C-2), 114.0 (C-2'), 67.1 (C-1), 33.2 (C-6),

27.6 (C-3), 26.3 (C-4), 19.3 (C-5)

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 184 (0.3), 182 (2), 180 (4, M^+), 155 (2), 153 (11), 151 (17), 147 (22), 145 (65), 140 (11), 138 (16), 129 (4), 127 (11), 125 (13), 117 (9), 109 (33), 91 (35), 89 (23), 87 (20), 84 (21), 81 (100), 79 (34), 77 (22), 75 (30), 73 (25), 67 (17), 65 (19), 63 (12), 61 (8), 57 (8), 55 (19), 53 (24), 51 (26), 43 (16), 41 (24), 39 (45)

8.7 Darstellung von 6-Trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on

8.7.1 6,6,6-Trichlor-5-hydroxy-3-oxohexansäureethylester^[59]



Zu einer auf 0 °C gekühlten Suspension aus 2.56 g (64 mmol) NaH (60 %ige Dispersion in Mineralöl) in 140 ml absolutem THF werden 8.09 g (62.260 mmol) Acetessigsäureethylester (**93**), gelöst in 25 ml absolutem THF, langsam zugetropft. Es wird 20 min gerührt, bevor 40 ml (64 mmol) einer 1.6 M n-Butyllithium-Lösung (in Hexan) dazugetropt werden. Es wird weitere 20 min gerührt. Zu der orangefarbenen Reaktionslösung werden nun 10 g (68.49 mmol) absolutes Chloral **92**, gelöst in 8 ml absolutem THF, dazugegeben. Nach fünfstündiger Reaktionszeit wird mit H_2O hydrolysiert und mit halbkonzentrierter HCl angesäuert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird fünfmal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt wird zweimal säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Pentan / Diethylether 2:1 => „Vorreinigung“, dann Pentan / Diethylether 5:1).

Die Produktausbeute beträgt 4.78 g (17.32 mmol, 28 %).

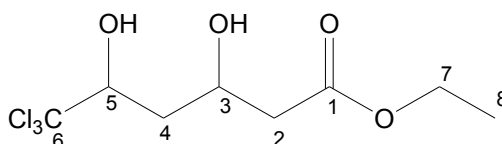
R_f -Wert: 0.27 (Pentan / Diethylether 2:1)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 4.68 (dd, 1H, H-5, $^3J_{H5,H4} = 2.0$ Hz, $^3J_{H5,H6} = 9.1$ Hz), 4.22 (q, 2H, H-7, $^3J_{H7,H8} = 7.1$ Hz), 3.55 (d, 2H, H-2, $^2J_{H2,H3} = 2.1$ Hz), 3.26 (dd, 1H, H-4, $^2J_{H4,H3} = 17.3$ Hz, $^3J_{H4,H5} = 2.0$ Hz), 3.06 (dd, 1H, H-4, $^2J_{H4,H3} = 17.3$ Hz, $^3J_{H4,H5} = 9.1$ Hz), 1.29 (t, 3H, H-8, $^3J_{H8,H7} = 7.1$ Hz)

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 199.7 (C-3), 166.7 (C-1), 102.2 (C-6), 78.5 (C-5), 61.7 (C-7), 49.8 (C-2), 44.8 (C-4), 14.0 (C-8)

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 238 (0), 236 (0), 232 (0.8), 230 (0.8, M^+ , cyclisiert), 175 (1), 173 (3), 171 (3), 157 (1), 155 (7), 153 (11), 147 (2), 145 (7), 143 (7), 121 (3), 119 (11), 117 (11), 113 (89), 111 (11), 109 (14), 99 (2), 97 (3), 87 (4), 85 (12), 84 (9), 83 (16), 82 (13), 75 (4), 73 (12), 71 (45), 69 (21), 63 (6), 61 (7), 49 (8), 47 (9), 43 (37), 42 (100), 41 (9), 38 (13)

8.7.2 6,6,6-Trichlor-3,5-dihydroxyhexansäureethylester^[120]



Es werden 4 g (14.493 mmol) des Hydroxyketoethylesters **94** in 145 ml absolutem Ethanol gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann werden portionsweise über einen Zeitraum von 10 min 330 mg (8.696 mmol; 0.6 eq) NaBH_4 dazugegeben und für 2 Stunden bei 0 °C gerührt. Anschliessend wird mit Essigsäure (2.09 g, 34.783 mmol) hydrolysiert und auf Raumtemperatur erwärmt. Das Ethanol wird am Rotationsverdampfer im Vakuum entfernt und der Rückstand auf Ethylacetat gegossen. Die organische Phase wird jeweils einmal mit H_2O , gesättigter NaHCO_3 -Lösung und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen und dann über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt kann ohne weitere Reinigung im nächsten Syntheseschritt eingesetzt werden. Die Produktausbeute liefert 3.71 g (13.345 mmol; 92 %). d.r. = 52 : 48

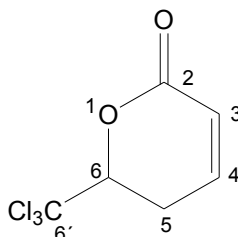
R_f -Wert: 0.13 (Pentan / Diethylether 2:1)

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.52 (bs, 1H, OH), 4.45 – 4.32 (m, 4H, 2 x H-3, 2 x H-5), 4.19 (q, 2H, H-7, $^3J_{\text{H8,H7}} = 7.1$ Hz), 4.19 (q, 2H, H-7, $^3J_{\text{H8,H7}} = 7.1$ Hz), 3.84 (bs, 1H, OH), 3.66 (bs, 1H, OH), 3.47 (bs, 1H, OH), 2.92 – 2.49 (m, 4H, 2 x H-2), 2.25 (ddd, 1H, H-4, $^2J_{\text{H4,H4}} = 14.4$ Hz, $^3J = 2.1$ Hz, $^3J = 3.0$ Hz), 2.19 (ddd, 1H, H-4, $^2J_{\text{H4,H4}} = 14.0$ Hz, $^3J = 1.9$ Hz, $^3J = 9.9$ Hz), 1.90 (dt, 1H, H-4, $^2J_{\text{H4,H4}} = 14.4$ Hz, $^3J = 4.8$ Hz, $^3J = 9.6$ Hz), 1.79 (ddd, 1H, H-4, $^2J_{\text{H4,H4}} = 14.0$ Hz, $^3J = 2.7$ Hz, $^3J = 10.0$ Hz), 1.29 (t, 6H, 2 x H-8, $^3J_{\text{H7,H8}} = 7.1$ Hz)

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 172.7 (C-1), **172.3 (C-1)**, **103.8 (C-6)**, 102.6 (C-6), **82.1 (C-5)**, 79.4 (C-5), **67.3 (C-3)**, 64.7 (C-3), **61.0 (C-7)**, 61.0 (C-7), **41.1 (C-2)**, 41.0 (C-2), 37.6 (C-4), **37.1 (C-4)**, **14.1 (C-8)**, 14.1 (C-8)

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 284, 282, 280, 278 (0, M^+), 237 (2), 235 (5), 233 (5), 219 (2), 217 (4), 215 (4), 208 (6), 206 (18), 204 (18), 199 (2), 197 (4), 195 (5), 193 (15), 191 (16), 183 (2), 181 (8), 179 (13), 163 (1), 161 (3), 157 (5), 155 (9), 143 (27), 117 (100), 115 (12), 111 (15), 109 (17), 97 (78), 91 (15), 89 (29), 88 (35), 85 (15), 83 (9), 75 (13), 73 (17), 71 (60), 61 (15), 60 (21), 45 (24), 43 (61), 39 (20)

8.7.3 6-Trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on^[120]



In 130 ml absolutem Toluol werden 3.71 g (13.345 mmol) des Diols **95** gelöst und mit 254 mg (1.335 mmol) p-Toluolsulfonsäure versetzt. Die Reaktionslösung wird 7 Stunden unter Rückfluss gekocht. Anschliessend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand auf Wasser und Ethylacetat gegossen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Rohprodukt wird zweimal einer säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel unterzogen (Laufmittel: Pentan / Diethylether 3:1) und anschliessend nochmal aus Pentan umkristallisiert. Die Produktausbeute beträgt 1.74 g (8.131 mmol, 61 %).

R_f -Wert: 0.38 (Pentan / Diethylether 1:1)

Schmelzpunkt: 81 °C

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 6.97 (ddd, 1H, H-4, $^3J_{\text{H4,H3}} = 9.8$ Hz, $^3J_{\text{H4,H5}} = 6.3$ Hz, $^3J_{\text{H4,H5}} = 2.3$ Hz), 6.12 (ddd, 1H, H-3, $^4J_{\text{H3,H5}} = 2.9$ Hz, $^4J_{\text{H3,H5}} = 0.9$ Hz), 4.90 (dd, 1H, H-6,

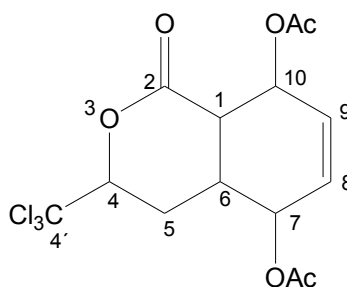
$^3J_{H6,H5} = 11.7$ Hz, $^3J_{H6,H5} = 4.2$ Hz), 2.97 (dddd, 1H, H-5_{eq}, $^2J_{H5,H5} = 18.4$ Hz, $^3J_{H5,H4} = 6.3$ Hz, $^3J_{H5,H6} = 4.2$ Hz, $^4J_{H5,H3} = 0.9$ Hz), 2.80 (ddt, 1H, H-5_{ax}, $^3J_{H5,H6} = 11.7$ Hz, $^4J_{H5,H3} = 2.9$ Hz)

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 161.1 (C-2), 143.3 (C-4), 120.8 (C-3), 97.5 (6'), 84.7 (C-6), 25.7 (C-5)

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 220, 218, 216, 214 (0, M^+), 181 (2), 179 (3), 151 (1), 149 (2), 121 (2), 119 (2), 117 (3), 97 (100), 87 (3), 85 (5), 83 (7), 75 (2), 73 (4), 69 (24), 68 (20), 41 (28), 39 (36)

8.8 Darstellung von 7,10-Diacetoxy-4-trichlormethyl-3-oxabicyclo[4.4.0]dec-8-en-2-on

8.8.1 7,10-Diacetoxy-4-trichlormethyl-3-oxabicyclo[4.4.0]dec-8-en-2-on^[121]



In einer unter Vakuum abgeschmolzenen Ampulle werden 30 mg (0.140 mmol) 6-Trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on (**96**) und zwei Äquivalente (0.280 mmol; 48 mg) (*E,E*)-1,4-Diacetoxy-1,3-butadien (**136**) in 4 ml absolutem Toluol gelöst und in einem Ofen 27 Stunden lang auf 170 °C erhitzt. Es entstanden ca. 10 % (GC-MS) des Diels-Alder-Addukts in Form zweier Isomere.

$t_R = 21.92$ min (*Hauptisomer*):

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 390, 388, 386, 384 (0, M^+), 353 (0), 351 (0.1), 349 (0.1), 329 (0.1), 327 (1), 325 (1), 286 (6), 284 (16), 282 (17), 258 (0.1), 256 (1), 254 (1), 251 (0.1), 249 (1), 247 (1), 241 (1), 239 (1), 237 (1), 225 (3), 219 (1), 217 (1), 215 (1), 203 (2), 201 (3), 177 (0.1), 175 (0.7), 173 (0.7), 169 (0.1), 167 (1), 165 (3), 151 (0.7), 149 (1), 147 (2),

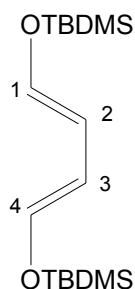
128 (2), 121 (4), 119 (5), 107 (6), 109 (4), 95 (7), 94 (9), 91 (10), 86 (3), 79 (6), 77 (9), 65 (4), 43 (100)

$t_R = 22.70$ min (*Nebenisomer*):

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 390, 388, 386, 384 (0, M^+), 329 (0), 327 (0), 325 (1), 286 (6), 284 (18), 282 (20), 258 (0.7), 256 (1), 254 (1), 251 (0.1), 249 (1), 247 (1), 241 (1), 239 (1), 237 (1), 225 (2), 219 (1), 217 (1), 215 (1), 203 (3), 201 (3), 165 (3), 151 (0.7), 149 (2), 147 (4), 121 (6), 119 (5), 103 (6), 95 (6), 94 (6), 91 (12), 65 (4), 43 (100)

8.9 Darstellung von 7,10-Bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-trichlormethyl-3-oxabicyclo[4.4.0]dec-8-en-2-on

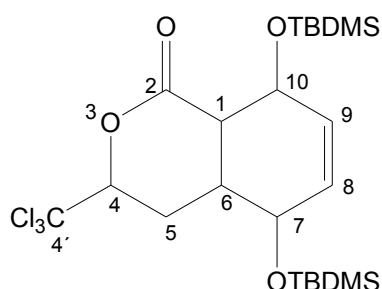
8.9.1 (*E,E*)-1,4-Bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1,3-butadien^[76]



In 1.5 ml absolutem THF werden 100 mg (0.588 mmol) (*E,E*)-1,4-Diacetoxy-1,3-butadien (**136**) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann werden fünf Äquivalente (1.84 ml, 2.941 mmol) einer 1.6 M Methyllithiumlösung (in Diethylether) langsam dazugetropft. Es wird 10 min gerührt, auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 20 min gerührt. Dann wird die Reaktionslösung zum Sieden erhitzt und zur kochenden Lösung werden 265 mg (1.764 mmol, 3 eq) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid, gelöst in 2 ml absolutem THF, dazugegeben. Nach 75 min wird auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Diethylether verdünnt und mit H₂O hydrolysiert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird noch dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Das hydrolyseempfindliche Rohprodukt ist rein genug zur Weiterverwendung. Die Produktausbeute beläuft sich auf 170 mg (0.541 mmol, 92 %).

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 317 (1), 316 (6), 315 (15), 314 (53, M^+), 199 (2), 147 (5), 133 (8), 127 (3), 115 (8), 111 (5), 99 (3), 75 (8), 74 (11), 73 (100), 59 (8), 57 (7), 45 (5), 41 (5)

8.9.2 7,10-Bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-4-trichlormethyl-3-oxabicyclo[4.4.0]dec-8-en-2-on^[76]



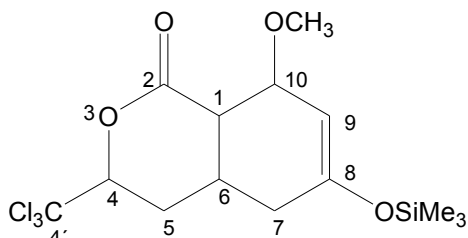
In einer unter Vakuum abgeschmolzenen Ampulle werden 100 mg (0.467 mmol) 6-Trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on (**96**) und 1.2 Äquivalente (190 mg, 0.605 mmol) (*E,E*)-1,4-Bis(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-1,3-butadien (**148**) in 5 ml absolutem Toluol gelöst und 24 Stunden lang auf 200 °C erhitzt. Die Reaktion liefert ca. 1 % (GC-MS) des Diels-Alder-Addukts in Form mehrerer Isomere.

Hauptisomer:

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 534, 532, 530, 528 (0, M^+), 517 (0), 515 (0.1), 513 (0.1), 476 (1), 475 (5), 474 (4), 473 (14), 472 (4), 471 (13), 439 (0.7), 437 (0.7), 399 (0.1), 397 (0.1), 381 (0.1), 379 (0.1), 363 (0.1), 361 (0.1), 343 (0.7), 341 (1), 339 (1), 315 (1), 313 (2), 311 (2), 297 (0.7), 295 (1), 293 (1), 279 (0.1), 277 (1), 275 (1), 257 (3), 241 (1), 239 (2), 237 (1), 167 (7), 151 (12), 149 (9), 147 (27), 133 (9), 115 (25), 93 (10), 75 (39), 73 (100), 59 (7), 57 (10), 41 (5)

8.10 Darstellung von (1*SR*, 4*SR*, 6*RS*, 10*SR*)-8-Dichlormethylen-10-methoxy-4-trichlormethyl-3-oxabicyclo[4.4.0]decan-2-on

8.10.1 10-Methoxy-4-trichlormethyl-8-trimethylsilyloxy-3-oxabicyclo[4.4.0]dec-8-en-2-on^[122]



Es werden 200 mg (0.935 mmol) 6-Trichlormethyl-5,6-dihydro-pyran-2-on (**96**) und 1.5 eq (1.403 mmol, 241 mg) *trans*-1-Methoxy-3-(trimethylsilyloxy)-1,3-butadien (**131**) in 6 ml absolutem Toluol gelöst. Diese Lösung wird in eine Ampulle gegeben, die unter Vakuum abgeschmolzen wird. Diese wird für 39 Stunden bei 150 °C in einem Ofen erhitzt. Eine anschließende GC-MS Untersuchung der Reaktionslösung zeigt, dass der bicyclische Silylenolether **169** in Form vierer Isomere zu ca. 80 % entstanden ist.

t_R = 20.06 min (66 %):

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 389 (0.1), 388 (0.3), 387 (1), 386 (0.3), 385 (1, M^+), 375 (0.1), 373 (1), 371 (1), 356 (3), 355 (12), 354 (6), 353 (26), 352 (9), 351 (37), 343 (0.1), 341 (0.7), 339 (0.7), 323 (1), 321 (6), 319 (9), 279 (0.1), 277 (1), 275 (1), 263 (1), 261 (2), 231 (1), 229 (4), 193 (4), 183 (0.7), 181 (3), 179 (3), 172 (12), 171 (9), 167 (12), 158 (13), 157 (100), 151 (19), 142 (10), 141 (56), 111 (6), 109 (7), 95 (6), 93 (9), 89 (14), 85 (16), 75 (19), 73 (100), 59 (13), 45 (22)

t_R = 20.23 min (7 %):

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 392, 390, 388, 386 (0, M^+), 371 (1), 373 (1), 375 (0.1), 358 (5), 357 (4), 356 (16), 355 (7), 354 (15), 353 (5), 343 (0.1), 341 (0.7), 339 (1), 337 (0.7), 331 (0.7), 330 (5), 329 (3), 328 (14), 327 (3), 326 (14), 321 (3), 319 (3), 299 (1), 297 (3), 295 (3), 279 (3), 277 (9), 275 (13), 261 (1), 259 (2), 239 (2), 237 (6), 235 (3), 223 (4), 209 (5), 201 (7), 193 (12), 180 (9), 167 (45), 166 (29), 151 (44), 111 (17), 109 (26), 95 (9), 93 (9), 89 (10), 85 (22), 75 (17), 73 (100), 59 (12), 45 (22)

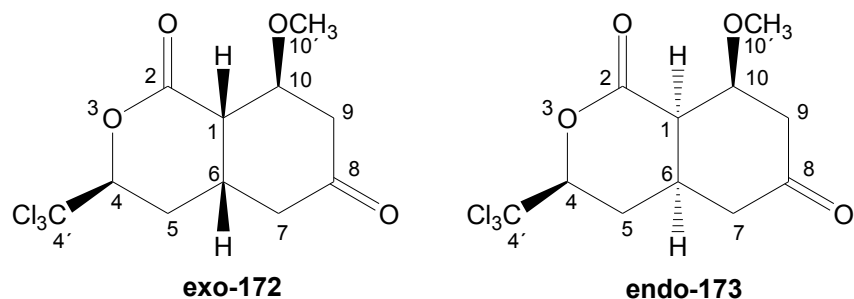
$t_R = 20.37$ min (5 %):

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 392, 390, 388, 386 (0, M^+), 357 (2), 356 (9), 355 (6), 354 (19), 353 (5), 352 (20), 341 (0.1), 339 (1), 337 (1), 321 (0.7), 320 (1), 319 (2), 318 (2), 317 (1), 305 (0.7), 303 (1), 301 (1), 299 (0.7), 297 (1), 295 (1), 277 (1), 275 (7), 273 (9), 261 (2), 260 (6), 259 (6), 258 (9), 257 (7), 236 (20), 235 (100), 223 (13), 207 (95), 193 (4), 177 (5), 163 (7), 151 (6), 149 (6), 135 (6), 111 (3), 109 (6), 96 (12), 95 (6), 93 (16), 89 (9), 85 (4), 73 (59), 63 (7), 45 (15)

$t_R = 20.52$ min (2 %):

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 389 (0.1), 388 (0.3), 387 (1), 386 (0.3), 385 (1, M^+), 375 (0.7), 373 (1), 371 (2), 359 (4), 358 (2), 357 (9), 356 (4), 355 (14), 354 (9), 353 (24), 352 (12), 351 (32), 343 (0.1), 341 (1), 339 (1), 321 (0.1), 319 (0.7), 317 (0.7), 277 (0.7), 275 (1), 273 (1), 235 (22), 207 (20), 172 (14), 157 (92), 151 (16), 141 (52), 111 (4), 109 (7), 95 (7), 93 (9), 91 (10), 89 (14), 75 (19), 73 (100), 59 (12), 45 (22)

8.10.2 10-Methoxy-4-trichlormethyl-3-oxabicyclo[4.4.0]decan-2,8-dion



Das Toluol der Reaktionslösung von Versuch 8.10.1 wird am Rotationsverdampfer unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wird einer zweitägigen Hydrolyse in CHCl_3 unterzogen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Diethylether). Die Produktausbeute beträgt 200 mg (150 mg **exo-172**, 50 mg **endo-173**) (0.637 mmol, 68 % über zwei Stufen).

R_f -Wert: 0.18 (Diethylether, *exo*-Isomer)

R_f -Wert: 0.13 (Diethylether, *endo*-Isomer)

exo-Isomer:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.87 (dd, 1H, H-4, $^3J_{\text{H4ax,H5eq}} = 4.7$ Hz, $^3J_{\text{H4ax,H5ax}} = 8.0$

Hz), 4.29 (q, 1H, H-10, $^3J = 3.0$ Hz), 3.35 (s, 3H, H-10'), 3.18 (dd, 1H, H-1, $^3J_{H1,H10} = 4.1$ Hz, $^3J_{H1,H6} = 8.7$ Hz), 2.90 (ddd, 1H, H-9, $^2J_{H9,H9} = 17.1$ Hz, $^3J_{H9,H10} = 3.4$ Hz, $^4J = 0.7$ Hz), 2.80-2.86 (m, 1H, H-6), 2.64 (ddd, 1H, H-7_{ax}, $^2J_{H7ax,H7eq} = 15.5$ Hz, $^3J_{H7ax,H6} = 9.9$ Hz, $^4J = 0.4$ Hz), 2.48 (dd, 1H, H-7_{eq}, $^2J_{H7eq,H7ax} = 15.5$ Hz, $^3J_{H7eq,H6} = 5.7$ Hz), 2.41 (ddd, 1H, H-9, $^2J_{H9,H9} = 17.1$ Hz, $^3J_{H9,H10} = 2.7$ Hz, $^4J = 0.4$ Hz), 2.17-2.31 (m, 2H, H-5)

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 206.8 (C-8), 169.4 (C-2), 98.7 (C-4'), 83.5 (C-4), 79.0 (C-10), 57.6 (C-10'), 43.5 (C-1), 42.6 (C-7), 41.5 (C-9), 28.9 (C-5), 27.0 (C-6)

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 320 (0), 318 (0.7), 316 (1), 314 (1.4, M^+), 305 (1.4), 303 (9), 301 (23), 299 (24), 288 (4), 286 (12), 284 (16), 283 (15), 281 (26), 279 (18), 260 (1), 258 (7), 256 (8), 251 (4), 249 (7), 247 (6), 232 (4), 230 (9), 228 (10), 219 (9), 217 (14), 215 (15), 197 (7), 195 (8), 193 (6), 169 (4), 167 (11), 165 (20), 153 (14), 141 (7), 139 (11), 137 (17), 127 (7), 125 (11), 123 (10), 121 (5), 119 (11), 117 (10), 113 (11), 111 (17), 109 (20), 101 (10), 100 (44), 99 (20), 97 (33), 95 (14), 91 (17), 85 (100), 84 (26), 83 (18), 82 (9), 81 (23), 80 (4), 79 (20), 77 (17), 69 (29), 68 (36), 67 (34), 66 (12), 65 (20), 59 (19), 58 (99), 55 (19), 53 (23), 51 (14), 43 (27), 42 (44), 41 (72), 40 (17), 39 (61)

endo-Isomer:

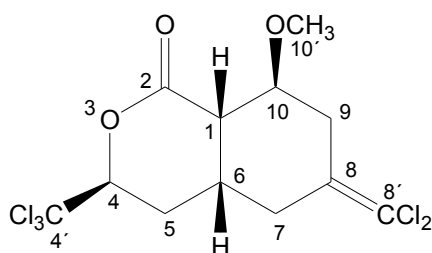
^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.71 (dd, 1H, H-4, $^3J_{H4ax,H5eq} = 3.6$ Hz, $^3J_{H4ax,H5ax} = 11.3$ Hz), 4.31 (q, 1H, H-10, $^3J = 3.3$ Hz), 3.22 (s, 3H, H-10'), 3.03 (ddd, 1H, H-1, $^3J_{H1,H10} = 3.6$ Hz, $^3J_{H1,H6} = 6.0$ Hz, $^4J_{H1,H5eq} = 1.0$ Hz), 2.78 (ddd, 1H, H-9_{eq}, $^2J_{H9eq,H9ax} = 15.5$ Hz, $^3J_{H9eq,H10} = 3.1$ Hz, $^4J_{H9eq,H7eq} = 1.8$ Hz), 2.73-2.63 (m, 2H, H-6 und H-7_{ax}), 2.46 (dd, 1H, H-9_{ax}, $^2J_{H9ax,H9eq} = 15.5$ Hz, $^3J_{H9ax,H10} = 3.4$ Hz), 2.48-2.41 (m od. dd, 1H, H-7_{eq}, $^3J_{H7eq,H6} = 7.4$ Hz), 2.41-2.38 (ddd, 1H, H-5_{ax}, $^2J_{H5ax,H5eq} = 13.3$ Hz, $^3J_{H5ax,H4ax} = 11.3$ Hz, $^3J_{H5ax,H6} = 12.9$ Hz), 2.24 (dtd, 1H, H-5_{eq}, $^2J_{H5eq,H5ax} = 13.3$ Hz, $^3J_{H5eq,H4ax} = 3.6$ Hz, $^4J_{H5eq,H1} = 1.0$ Hz)

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 206.1 (C-8), 168.8 (C-2), 98.2 (C-4'), 87.3 (C-4), 81.2 (C-10), 57.7 (C-10'), 43.7 (C-7), 43.5 (C-1), 43.0 (C-9), 31.3 (C-6), 29.4 (C-5)

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 320 (0), 318 (0.7), 316 (1), 314 (1.4, M^+), 305 (1.4), 303 (9), 301 (23), 299 (24), 288 (4), 286 (12), 284 (16), 283 (15), 281 (26), 279 (18), 260 (1), 258 (7), 256 (8), 251 (4), 249 (7), 247 (6), 232 (4), 230 (9), 228 (10), 219 (9), 217 (14), 215 (15),

197 (7), 195 (8), 193 (6), 169 (4), 167 (11), 165 (20), 153 (14), 141 (7), 139 (11), 137 (17), 127 (7), 125 (11), 123 (10), 121 (5), 119 (11), 117 (10), 113 (11), 111 (17), 109 (20), 101 (10), 100 (44), 99 (20), 97 (33), 95 (14), 91 (17), 85 (100), 84 (26), 83 (18), 82 (9), 81 (23), 80 (4), 79 (20), 77 (17), 69 (29), 68 (36), 67 (34), 66 (12), 65 (20), 59 (19), 58 (99), 55 (19), 53 (23), 51 (14), 43 (27), 42 (44), 41 (72), 40 (17), 39 (61)

8.10.3 (1*SR*, 4*SR*, 6*RS*, 10*SR*)- 8-Dichlormethylen-10-methoxy-4-trichlormethyl-3-oxabicyclo[4.4.0]decan-2-on^[41]



In einem Zweihalskolben werden 172 mg feingepulvertes Molsieb 4 Å, 41 mg (1.722 mmol) Magnesium-Späne und 442 mg (1.722 mmol) Cp_2TiCl_2 vorgelegt und unter Vakuum mit einem Hochtemperaturfön ausgeheizt, wobei darauf geachtet wird, dass das Cp_2TiCl_2 nicht sublimiert. Anschliessend wird der Kolben mit Argon geflutet. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden 3 ml absolutes THF und 0.6 ml (3.444 mmol; 572 mg) $\text{P}(\text{OEt})_3$ dazugegeben. Innerhalb von 15 min färbt sich die vorher rote Reaktionslösung erst dunkelgrün und dann braun, wobei eine Erwärmung eintritt. Es wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann mit einem Eisbad auf 0 °C gekühlt. Nach 20 min werden 131 mg (0.861 mmol) CCl_4 dazugetropft und nach weiteren 10 min folgen 90 mg (0.287 mmol) des Bicyclus exo-**172**, gelöst in 3 ml absolutem THF. Es wird 4.5 Stunden bei 0 °C gerührt. Die Reaktionslösung wird dann mit Diethylether verdünnt und über Celite filtriert. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel Pentan / Diethylether 1:1). Die Produktausbeute beträgt 50 mg (0.132 mmol, 46 %).

R_f -Wert: 0.38 (Pentan / Diethylether 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.12 (dd, 1H, H-9, $^2J_{\text{H}9,\text{H}9} = 15.9$ Hz, $^3J_{\text{H}9,\text{H}10} = 2.7$

Hz), 2.16-2.20 (m, 1H, H-5), 2.22-2.30 (m, 1H, H-5), 2.38 (dd, 1H, H-7, $^2J_{H7,H7} = 14.4$ Hz, $^3J_{H7,H6} = 4.6$ Hz), 2.51-2.61 (m, 1H, H-6), 2.82 (dd, 1H, H-7, $^2J_{H7,H7} = 14.4$ Hz, $^3J_{H7,H6} = 5.8$ Hz), 2.88 (dd, 1H, H-1, $^3J_{H1,H10} = 4.0$ Hz, $^3J_{H1,H6} = 6.9$ Hz), 3.26 (ddd, 1H, H-9, $^2J_{H9,H9} = 15.9$ Hz, $^3J_{H9,H10} = 3.2$ Hz, $^4J_{H9,H1} = 0.9$ Hz), 3.34 (s, 3H, H-10'), 4.04 (q, 1H, H-10, $^3J = \sim 3.4$ Hz), 4.87 (dd, 1H, H-4, $^3J_{H4,H5} = 6.0$ Hz, $^3J_{H4,H5} = 6.8$ Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 27.3 (C-5), 28.2 (C-6), 32.3 (C-9), 33.3 (C-7), 44.4 (C-1), 57.5 (C-10'), 78.4 (C-10), 84.4 (C-4), 99.7 (C-4'), 116.6 (C-8'), 129.9 (C-8), 170.3 (C-2)

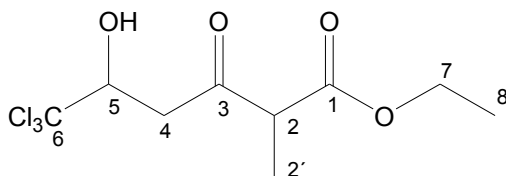
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 1.30-1.34 (m, 1H), 1.63-1.68 (dd, 1H, H-7, $^2J = 14.4$ Hz, $^3J = 4.0$ Hz), 1.73-1.80 (m, 2H), 1.83-1.96 (m, 1H), 2.22-2.30 (m, 2H), 2.70 (dd, 1H, H-9, $^2J = 15.9$ Hz, $^3J = 2.5$ Hz), 2.76 (s, 3H, H-10'), 3.54 (d, 1H, H-10, $^3J = 2.5$ Hz), 4.71 (t, 1H, H-4, $^3J = 6.0$ Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): δ [ppm] = 27.4 (C-5), 28.1 (C-6), 32.1 (C-9), 33.0 (C-7), 44.2 (C-1), 57.0 (C-10'), 78.5 (C-10), 84.4 (C-4), 100.4 (C-4'), 116.0 (C-8'), 131.0 (C-8), 169.4 (C-2)

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 390 (0), 388 (0.2), 386 (2), 384 (6), 382 (9), 380 (6, M^+), 356 (0.8), 354 (5), 352 (15), 350 (22), 348 (15), 333 (0.1), 331 (2), 329 (3), 327 (2), 319 (0.8), 317 (3), 315 (7), 313 (6), 309 (1), 307 (1), 305 (2), 303 (1), 291 (2), 289 (2), 287 (6), 285 (5), 281 (2), 279 (6), 277 (5), 273 (4), 271 (11), 269 (15), 267 (10), 259 (2), 257 (3), 251 (3), 249 (4), 237 (7), 235 (20), 233 (25), 231 (11), 223 (3), 221 (5), 219 (5), 217 (6), 215 (7), 213 (7), 207 (7), 205 (18), 203 (26), 199 (15), 197 (22), 164 (15), 163 (20), 162 (78), 161 (52), 160 (100), 159 (56), 139 (19), 127 (33), 125 (90), 111 (26), 109 (24), 103 (16), 101 (11), 99 (20), 91 (24), 85 (33), 77 (36), 73 (20), 69 (16), 65 (18), 58 (34), 51 (28), 45 (31), 41 (28), 39 (33)

8.11 Darstellung von 10-Methoxy-1-methyl-4-trichlormethyl-3-oxa-bicyclo[4.4.0]decan-2,8-dion

8.11.1 6,6,6-Trichlor-5-hydroxy-2-methyl-3-oxohexansäureethylester^[59]



In 150 ml absolutem THF werden 2.88 g (72 mmol) einer 60 %igen NaH-Dispersion (in Mineralöl) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Dann werden 9.50 g (65.97 mmol) 2-Methylacetessigsäureethylester (**97**), gelöst in 35 ml absolutem THF, langsam dazugetropft. Das Natriumsalz des Esters bildet dabei in THF eine schlecht rührbare Suspension, die mit 100 ml absolutem THF verdünnt wird und 1.5 Stunden bei 0 °C gehalten wird. Dann werden 43.2 ml (69.12 mmol) einer 1.6 M n-Butyllithiumlösung (in Hexan) dazugegeben. Dabei bildet sich eine orangefarbene Lösung. Nach 50 min werden 10.5 g (71.92 mmol) absolutes Chloral **92**, gelöst in 10 ml absolutem THF, dazugegeben. Es wird 20.5 Stunden bei 0 °C gerührt, bevor das Reaktionsgemisch mit 0.1 M und 4 M HCl auf einen pH-Wert von 6 gebracht wird und mit H₂O verdünnt wird. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit Diethylether und einmal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird zweimal säulenchromatographisch aufgereinigt (Laufmittel: Pentan / Diethylether 3:1 => „Vorreinigung“, dann Pentan / Diethylether 5:1). Die Produktausbeute beträgt 6.07 g (20.93 mmol, 32 %). d.r. = 54 : 46

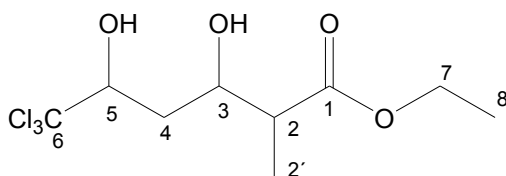
R_f-Wert: 0.53 (Pentan / Diethylether 1:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.71-4.67 (m, 2H, 2 x H-5), 4.26-4.16 (m, 4H, 2 x H-7), 3.67 (bd, 1H, OH, ³J_{OH,H5} = 4.2 Hz), 3.65 (bd, 1H, OH, ³J_{OH,H5} = 4.7 Hz), 3.61 (q, 1H, H-2, ³J_{H2,H2'} = 7.1 Hz), 3.60 (q, 1H, H-2, ³J_{H2,H2'} = 7.1 Hz), 3.29 (dd, 1H, H-4, ²J_{H4,H4} = 17.3 Hz, ³J_{H4,H5} = 1.9 Hz), 3.16-3.13 (m, 2H, H-4), 3.02 (dd, 1H, H-4, ²J_{H4,H4} = 17.3 Hz, ³J_{H4,H5} = 9.1 Hz), 1.39 (d, 3H, 2', ³J_{H2',H2} = 7.1 Hz), 1.37 (d, 3H, 2', ³J_{H2',H2} = 7.1 Hz), 1.29 (t, 3H, H-8, ³J_{H8,H7} = 7.1 Hz), 1.28 ((t, 3H, H-8, ³J_{H8,H7} = 7.1 Hz)

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ [ppm] = **202.9 (C-3)**, 202.7 (C-3), **169.9 (C-1)**, 169.9 (C-1), 102.3 (C-6), **102.3 (C-6)**, **78.7 (C-5)**, 78.5 (C-5), 61.7 (C-7), **61.6 (C-7)**, **53.5 (C-2)**, 53.4 (C-2), **43.6 (C-4)**, 43.3 (C-4), **14.0 (C-8)**, 14.0 (C-8), 12.4 (C-2'), **12.3 (C-2')**

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 296, 294, 292, 290 (0, M^+), 249 (2), 247 (5), 245 (5), 211 (3), 209 (4), 193 (4), 191 (14), 189 (15), 173 (7), 157 (3), 155 (21), 153 (31), 147 (2), 145 (3), 143 (3), 129 (24), 127 (29), 125 (8), 119 (4), 117 (6), 112 (7), 111 (13), 102 (100), 83 (24), 74 (47), 73 (14), 71 (12), 57 (19), 56 (36), 55 (12), 45 (7), 43 (22)

8.11.2 6,6,6-Trichlor-3,5-dihydroxy-2-methylhexansäureethylester^[120]



Es werden 4.18 g (14.414 mmol) des Hydroxyoxoethylesters **98** in 145 ml absolutem Ethanol gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann werden portionsweise über einen Zeitraum von 10 min 0.6 eq (328 mg, 8.649 mmol) NaBH_4 dazugegeben. Es wird 2.5 Stunden bei 0 °C gerührt und anschliessend mit 2.08 g (34.617 mmol) Essigsäure hydrolysiert. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wird das Ethanol im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wird jeweils einmal mit H_2O , gesättigter NaHCO_3 -Lösung und gesättigter NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt bedarf keiner weiteren Reinigung und kann so im nächsten Syntheseschritt eingesetzt werden. Die Produktausbeute liefert 4.02 g (13.767 mmol, 96 %) Diol.

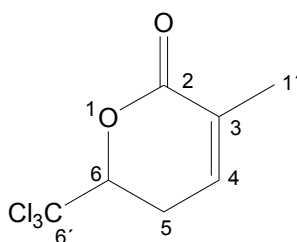
R_f -Wert: 0.22 (Pentan / Diethylether 1:1) d.r. = 34 : 33 : 19 : 14

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.68 (bs, OH), 4.45 – 4.41 (m, 4 x 1H, H-5), 4.34 – 4.25 (m, 4 x 1H, H-3), 4.22 – 4.16 (m, 3 x 2H, H-7), 4.08 – 4.02 (m, 2H, H-7), 3.89 (bs, OH), 3.66 (bs, OH), 2.66-2.54 (m, 4 x 1H, H-2), 2.32 (dt, 1H, H-4, $^2J = 14.4$ Hz, $^3J = 2.4$ Hz), 2.20 – 2.08 (m, 3H, H-4), 1.94 – 1.79 (m, 3H, H-4), 1.71 – 1.65 (m, 1H, H-4), 1.30 – 1.19 (m, 24H, H-2', H-8)

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ [ppm] = 176.0, 175.8, 175.5, 175.4 (C-1), 104.0, 103.9, 102.7, 102.6 (C-6), 82.6, 82.4, 79.6, 79.4 (C-5), 72.6, 71.0, 70.0, 68.2 (C-3), 61.0, 60.9, 60.9 (C-7), 45.2, 45.0, 44.4, 44.3 (C-2), 36.3, 35.3, 35.2, 34.8 (C-4), 15.2, 14.5, 13.8, 11.2, 10.8 (C-8 und C-2')

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 298, 296, 294, 292 (0, M^+), 251 (1), 249 (3), 247 (3), 233 (2), 231 (5), 229 (5), 220 (3), 218 (3), 195 (5), 193 (9), 191 (4), 157 (10), 131 (46), 129 (9), 111 (37), 109 (7), 103 (12), 102 (100), 91 (7), 85 (38), 83 (11), 75 (11), 74 (67), 73 (18), 57 (33), 56 (26), 55 (16), 45 (10), 43 (11)

8.11.3 3-Methyl-6-trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on^[120]



Das Diol **99** (1.49 g, 5.103 mmol) wird in 50 ml absolutem Toluol gelöst und mit 97 mg (0.510 mmol) p-Toluosulfonsäure versetzt. Es wird 6 Stunden unter Rückfluss erhitzt und das Toluol anschliessend im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit H_2O versetzt und dreimal mit Diethylether und einmal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird durch zweimalige Säulenchromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Pentan / Diethylether 4:1) und Umkristallisation aus Pentan gereinigt. Die Produktausbeute beläuft sich auf 910 mg (3.991 mmol, 78 %) weissen Feststoff.

R_f -Wert: 0.57 (Pentan / Diethylether 1:1)

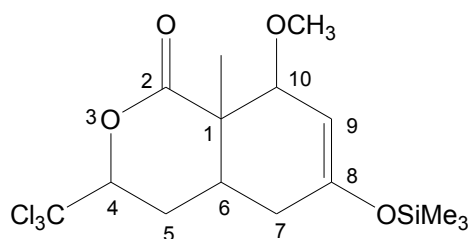
Schmelzpunkt: 61 °C

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 6.66-6.63 (m, 1H, H-4), 4.84 (dd, 1H, H-6, $^3J_{\text{H}_6, \text{H}_5} = 4.2$ Hz, $^3J_{\text{H}_6, \text{H}_5} = 11.8$ Hz), 2.92-2.71 (m, 2H, H-5), 1.97 (s, 3H, H-1')

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ [ppm] = 162.9 (C-2), 137.0 (C-4), 128.3 (C-3), 97.6 (C-6'), 84.7 (C-6), 25.9 (C-5), 16.8 (C-1')

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 234, 232, 230, 228 (0, M^+), 195 (1), 193 (2), 165 (1), 155 (2), 157 (2), 151 (2), 149 (2), 129 (2), 121 (2), 119 (2), 117 (2), 112 (8), 111 (100), 91 (5), 85 (3), 83 (40), 81 (11), 79 (2), 77 (5), 65 (6), 55 (20), 54 (12), 53 (11), 51 (6), 39 (16)

8.11.4 10-Methoxy-1-methyl-4-trichlormethyl-8-trimethylsilyloxy-3-oxabicyclo[4.4.0]dec-8-en-2-on^[122]



In eine Ampulle werden unter Vakuum 50 mg (0.219 mmol) 3-Methyl-6-trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on (**22**) und 1.5 eq (0.329 mmol, 57 mg) *trans*-1-Methoxy-3-trimethylsilyloxy-1,3-butadien (**131**), gelöst in 4 ml absolutem Toluol, gegeben, und diese abgeschmolzen. Es wird 53.5 Stunden bei 150 °C erhitzt. Die Produktausbeute beträgt 17 % (GC-MS) des Diels-Alder-Adduktes in Form zweier Isomere.

t_R = 20.35 min (14 %):

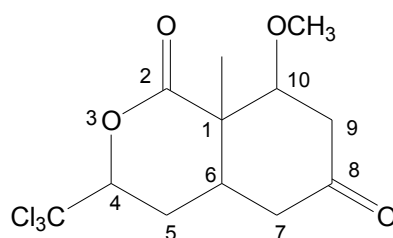
EI-MS (70 eV): m/z (%) = 406, 404, 402, 400 (0, M^+), 387 (0.1), 385 (0.1), 371 (1), 370 (0.7), 369 (3), 368 (1), 367 (4), 366 (1), 365 (6), 343 (0.7), 341 (0.7), 337 (0.7), 335 (1), 333 (22), 331 (0.7), 255 (1), 239 (1), 197 (1), 195 (1), 193 (1), 181 (10), 172 (22), 165 (12), 158 (13), 157 (100), 142 (9), 141 (52), 115 (4), 111 (3), 109 (4), 91 (6), 89 (9), 85 (7), 75 (12), 73 (49), 59 (6), 45 (10)

t_R = 20.73 min (3 %):

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 406, 404, 402, 400 (0, M^+), 371 (2), 369 (3), 367 (2), 365 (4), 357 (0.7), 355 (1), 353 (1), 351 (3), 256 (0.7), 255 (1), 239 (3), 215 (1), 213 (4), 207 (1),

205 (1), 195 (1), 193 (1), 181 (9), 172 (23), 165 (12), 158 (14), 157 (100), 142 (9), 141 (52), 111 (3), 109 (4), 93 (4), 91 (6), 85 (8), 75 (12), 73 (53), 59 (7), 45 (10)

8.11.5 10-Methoxy-1-methyl-4-trichlormethyl-3-oxabicyclo[4.4.0]decan-2,8-dion



Der Silylenolether **170** aus Versuch 8.11.4 wird einer Hydrolyse in CHCl_3 unterzogen. Die Untersuchung des Rohproduktes am GC-MS zeigt, dass das hydrolysierte Produkt zu ca. 10 % in Form dreier Isomere in der Reaktionsmischung vorliegt.

$t_R = 20.75 \text{ min}$ (6.7 %):

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 334 (0), 332 (0.2), 330 (2), 328 (2, M^+), 319 (0), 317 (2), 315 (7), 313 (7), 302 (2), 300 (2), 297 (0.8), 295 (2), 293 (2), 274 (1), 272 (4), 270 (4), 246 (6), 244 (19), 242 (20), 235 (2), 233 (7), 231 (16), 229 (17), 179 (6), 167 (5), 151 (7), 139 (6), 129 (3), 127 (7), 111 (33), 112 (14), 100 (100), 85 (28), 83 (19), 81 (16), 79 (15), 77 (11), 68 (14), 58 (60), 55 (22), 53 (20), 43 (20), 41 (24), 39 (19)

$t_R = 20.84 \text{ min}$ (0.7 %):

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 334 (0), 332 (2), 330 (7), 328 (7, M^+), 319 (3), 317 (24), 315 (75), 313 (76), 299 (4), 297 (14), 295 (24), 293 (20), 279 (2), 277 (2), 269 (5), 267 (6), 246 (6), 244 (20), 242 (20), 235 (7), 233 (19), 231 (27), 229 (28), 211 (35), 209 (10), 207 (18), 197 (5), 195 (6), 193 (8), 183 (4), 181 (5), 179 (11), 171 (5), 169 (8), 151 (12), 139 (27), 129 (9), 127 (15), 112 (24), 111 (71), 109 (28), 100 (100), 99 (46), 98 (24), 85 (54), 83 (45), 81 (33), 79 (37), 77 (28), 53 (45), 43 (48), 41 (61), 39 (46)

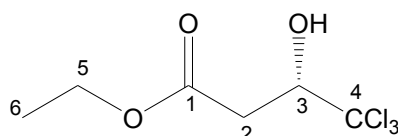
$t_R = 21.06 \text{ min}$ (0.7 %):

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 334 (0), 332 (2), 330 (7), 328 (7, M^+), 317 (1), 315 (3), 313 (3),

302 (2), 300 (2), 297 (1), 295 (2), 293 (3), 276 (0), 274 (1), 272 (1), 267 (1), 265 (1), 246 (6), 244 (18), 242 (19), 233 (5), 231 (14), 229 (15), 179 (4), 165 (3), 151 (4), 139 (4), 112 (11), 111 (19), 100 (100), 85 (22), 83 (13), 81 (10), 79 (11), 77 (8), 72 (7), 68 (6), 58 (46), 55 (15), 53 (13), 43 (15), 41 (18), 39 (14)

8.12 Darstellung von (S)-6-Trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on

8.12.1 (S)-4,4,4-Trichlor-3-hydroxybutansäureethylester^[61]



Es werden 3 g (15.9 mmol) (S)- β -Trichlormethyl- β -Propiolacton (**100**) und 0.06 g (0.32 mmol; 0.02 eq) p-Toluolsulfonsäure in 15 ml absolutem Ethanol gelöst und 48 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen werden die leichtflüchtigen Komponenten am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit 15 ml Ethylacetat versetzt. Die organische Phase wird dreimal mit je 15 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt ist rein genug zur Weiterverwendung. Die Produktausbeute beläuft sich auf 3.55 g (15.17 mmol, 95 %).

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -35.4$ ($c = 2.9$; Diethylether), Lit.^[61] $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +26.0$ ($c = 2.3$; $\text{CHCl}_3 \Rightarrow R$)

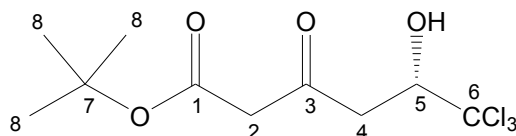
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.63 (dd, 1H, H-3, $^3J_{\text{H3H2}} = 2.4$ Hz, $^3J_{\text{H3H2}} = 9.4$ Hz), 4.22 (q, 2H, H-5, $_{\text{H5H6}} = 7.1$ Hz), 3.99 (d, 1H, OH, $^3J_{\text{OH,H3}} = 4.1$ Hz), 3.08 (dd, 1H, H-2, $^2J_{\text{H2,H2}} = 16.3$ Hz, $^3J_{\text{H2H3}} = 2.4$ Hz), 2.76 (dd, 1H, H-2, $^2J_{\text{H2,H2}} = 16.3$ Hz, $^3J_{\text{H2H3}} = 9.4$ Hz), 1.30 (t, 3H, H-6, $_{\text{H6H5}} = 7.1$ Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 170.6 (C-1), 102.1 (C-4), 79.3 (C-3), 61.4 (C-5), 37.1 (C-2), 14.0 (C-6)

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 240, 238, 236, 234 (0, M^+), 211 (1), 209 (2), 207 (3), 195 (1), 193 (10), 191 (31), 189 (33), 173 (5), 172 (3), 171 (7), 170 (4), 157 (7), 155 (45), 153 (68), 151 (18), 149 (2), 147 (2), 129 (2), 127 (8), 125 (13), 119 (11), 117 (85), 115 (2), 114 (8),

113 (11), 112 (15), 111 (20), 110 (4), 109 (8), 99 (7), 97 (7), 91 (7), 89 (67), 87 (2), 85 (10), 83 (15), 81 (6), 76 (7), 75 (33), 73 (5), 72 (6), 71 (100), 65 (5), 63 (7), 61 (11), 60 (10), 55 (5), 47 (14), 45 (18), 44 (11), 43 (59), 42 (17)

8.12.2 (S)-6,6,6-Trichlor-5-hydroxy-3-oxohexansäure-*tert*-butylester^[95]



In 78 ml absolutem THF werden 8.8 ml (62.67 mmol, 6.267 g) frisch über CaH_2 destilliertes Diisopropylamin vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Es werden 39.2 ml (62.67 mmol) einer 1.6 M *n*-Butyllithiumlösung (in Hexan) dazugetropft und es wird 40 min bei 0 °C gerührt. Dann wird die LDA-Lösung auf -78 °C abgekühlt und 7.27 g (62.67 mmol) Essigsäure-*tert*-butylester (**101**), gelöst in 4.9 ml absolutem THF, werden tropfenweise dazugegeben. Nach 30 minütigem Rühren wird eine auf -55 °C gekühlte Lösung (S)-4,4,4-Trichlor-3-hydroxybutansäureethylester (**120**) (4.89 g, 20.89 mmol) in 24.5 ml absolutem THF auf einmal dazugegeben. Die Reaktionslösung wird auf -50 °C erwärmt und 2.5 Stunden in einem Temperaturbereich von -50 °C bis -30 °C gerührt. Anschließend wird mit 9.8 ml Essigsäure in 29.3 ml H_2O hydrolysiert und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel Pentan / Diethylether 5:1). Die Produktausbeute beträgt 4.71 g (15.49 mmol; 74 %) weisser Kristalle.

R_f -Wert: 0.24 (Pentan / Diethylether 3:1)

Drehwert: $[\alpha]_D^{24} = -41.3$ ($c = 2.0$; Diethylether)

Schmelzpunkt: 107 °C

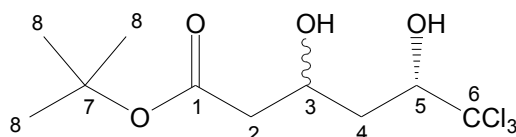
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.68 (ddd, 1H, H-5, $^3J_{\text{H5,H4}} = 2.0$ Hz, $^3J_{\text{H5,H4}} = 9.2$ Hz, $^3J_{\text{H5,OH}} = 4.7$ Hz), 3.60 (d, 1H, OH), 3.45 (d, 1H, H-2, $^2J_{\text{H2,H2}} = 15.5$ Hz), 3.47 (d, 1H, H-2), 3.25 (dd, 1H, H-4, $^3J_{\text{H4,H5}} = 2.0$ Hz, $^2J_{\text{H4,H4}} = 17.4$ Hz), 3.06 (dd, 1H, H-4, $^3J_{\text{H4,H5}} = 9.2$ Hz),

1.48 (s, 9H, H-8)

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 200.2 (C-3), 165.8 (C-1), 102.2 (C-6), 82.7 (C-7), 78.5 (C-5), 51.2 (C-2), 44.7 (C-4), 27.9 (C-8)

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 238 (0), 236 (0), 232 (0.8), 230 (0.8, M^+ , cyclisiert), 175 (1), 173 (3), 171 (3), 157 (1), 155 (7), 153 (11), 147 (2), 145 (7), 143 (7), 121 (3), 119 (11), 117 (11), 113 (89), 111 (11), 109 (14), 99 (2), 97 (3), 87 (4), 85 (12), 84 (9), 83 (16), 82 (13), 75 (4), 73 (12), 71 (45), 69 (21), 63 (6), 61 (7), 49 (8), 47 (9), 43 (37), 42 (100), 41 (9), 38 (13)

8.12.3 (3*RS*,5*S*)- 6,6,6-Trichlor-3,5-dihydroxyhexansäure-*tert*-butylester^[120]



Der Hydroxyketoester **102** (4.2 g, 13.816 mmol) wird in 138 ml absolutem Ethanol gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Es werden 314 mg (8.29 mmol, 0.6 eq) NaBH_4 portionsweise innerhalb von 10 min dazugegeben. Die Reaktionslösung wird für 1.5 h bei 0 °C gerührt. Anschliessend wird vorsichtig mit Essigsäure (1.89 ml, 33.144 mmol) hydrolysiert und weitere 5 min gerührt. Das Ethanol wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Ethylacetat versetzt. Die organische Phase wird mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel aufgereinigt (Laufmittel Pentan / Diethylether 3:1). Die Produktausbeute liefert 3.07 g (10.033 mmol, 73 %) weissen Feststoff. d.r. = 55 : 45

R_f -Wert: 0.32 (Pentan / Diethylether 1:1)

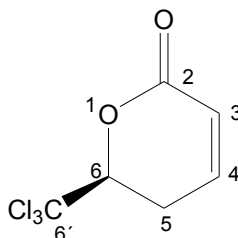
Schmelzpunkt: 108.5 °C

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.43 (dd, 2 x 1H, H-5, $^3J_{\text{H5,H4}} = 1.7$ Hz, $^3J_{\text{H5,H4}} = 9.9$ Hz), 4.35 – 4.30 (m, 2 x 1H, H-3), 2.50 – 2.46 (2 x d, 2 x 2H, H-2, $^3J_{\text{H2,H3}} = 6.0$ Hz, $^3J_{\text{H2,H3}} = 11.8$ Hz), 2.25 – 2.12 (m, 2 x 1H, H-4), 1.94 – 1.73 (m, 2 x 1H, H-4), 1.47 (s, 2 x 9H, H-8)

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = **172.2 (C-1)**, 171.8 (C-1), **103.8 (C-6)**, 102.6 (C-6), 82.1 (C-5), 81.9 (C-7), **81.8 (C-7)**, **79.4 (C-5)**, 67.5 (C-3), **64.8 (C-3)**, 42.1 (C-2), **41.9 (C-2)**, **37.5 (C-4)**, 37.0 (C-4), **28.0 (C-8)**, 28.0 (C-8)

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 312, 310, 308, 306 ($0, \text{M}^+$), 237 (2), 235 (8), 233 (8), 219 (1), 217 (2), 215 (2), 208 (2), 206 (4), 204 (4), 199 (2), 197 (3), 195 (2), 193 (5), 191 (6), 181 (2), 179 (5), 145 (3), 133 (8), 127 (7), 115 (18), 97 (7), 91 (4), 89 (8), 73 (4), 71 (5), 59 (18), 57 (100), 56 (13), 43 (18), 41 (26)

8.12.4 (S)-6-Trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on ^[120]



Es werden 3.07 g (10.033 mmol) des Diols **121** in 98 ml absolutem Toluol gelöst und mit 173 mg (1.003 mmol, 0.1 eq) p-Toluolsulfonsäure versetzt. Es wird 7 Stunden unter Rückfluss gekocht. Dann wird das Toluol im Vakuum abdestilliert und der Rückstand auf H_2O und Ethylacetat gegossen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird noch dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Pentan / Diethylether 3:1). Die Produktausbeute beträgt 1.38 g (6.449 mmol; 64 %) weisser Kristalle.

R_f -Wert: 0.29 (Pentan / Diethylether 1:1)

Drehwert: -71.8 ($c = 1.9$; Diethylether)

Schmelzpunkt: $107\text{ }^\circ\text{C}$

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 6.97 (ddd, 1H, H-4, $^3J_{\text{H4,H3}} = 9.7\text{ Hz}$, $^3J_{\text{H4,H5}} = 6.2\text{ Hz}$, $^3J_{\text{H4,H5}} = 2.3\text{ Hz}$), 6.13 (ddd, 1H, H-3, $^4J_{\text{H3,H5}} = 2.9\text{ Hz}$, $^4J_{\text{H3,H5}} = 0.9\text{ Hz}$), 4.89 (dd, 1H, H-6,

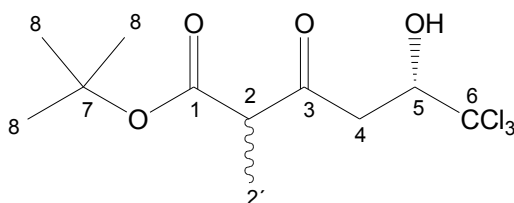
$^3J_{H6,H5} = 11.7 \text{ Hz}$, $^3J_{H6,H5} = 4.2 \text{ Hz}$, 2.99 (dddd, 1H, H-5, $^2J_{H5,H5} = 18.4 \text{ Hz}$, $^3J_{H5,H4} = 6.1 \text{ Hz}$, $^3J_{H5,H6} = 4.2 \text{ Hz}$, $^4J_{H5,H3} = 0.9 \text{ Hz}$), 2.80 (ddt, 1H, H-5, $^3J_{H5,H6} = 11.7 \text{ Hz}$, $^4J_{H5,H3} = 2.9 \text{ Hz}$)

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 161.1 (C-2), 143.3 (C-4), 120.9 (C-3), 97.5 (C-6'), 84.7 (C-6), 25.7 (C-5)

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 220, 218, 216, 214 (0, M^+), 181 (2), 179 (3), 151 (1), 149 (2), 121 (2), 119 (2), 117 (3), 97 (100), 87 (3), 85 (5), 83 (7), 75 (2), 73 (4), 69 (24), 68 (20), 41 (28), 39 (36)

8.13 Darstellung von (S)-3-Methyl-6-trichlormethyl-5,6-dihydro-pyran-2-on

8.13.1 (2RS,5S)-6,6,6-Trichlor-5-hydroxy-2-methyl-3-oxohexansäure-*tert*-butylester^[95]



In 8 ml absolutem THF werden 0.83 ml (590 mg, 5.897 mmol) Diisopropylamin gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann werden 3.69 ml (5.897 mmol) einer 1.6 M *n*-Butyllithiumlösung (in Hexan) dazugetropft und es wird 40 min gerührt. Anschliessend wird die LDA-Lösung auf -78 °C abgekühlt und es werden 767 mg (5.897 mmol) Propionsäure-*tert*-butylester (**105**), gelöst in 1 ml absolutem THF, dazugetropft. Nach 30 min wird eine auf -55 °C gekühlte Lösung aus (S)-4,4,4-Trichlor-3-hydroxybutansäureethylester (**120**) (460 mg, 1.966 mmol) in 2 ml absolutem THF auf einmal dazugegeben. Die Temperatur wird bis auf -50 °C erwärmt und es wird 3 Stunden in einem Temperaturbereich von -50 °C bis -30 °C gerührt. Dann wird mit 0.92 ml Essigsäure gelöst in 8.8 ml Wasser hydrolysiert und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und NaCl -Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an

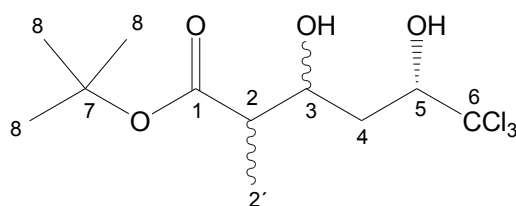
Kieselgel gereinigt (Laufmittel Pentan / Diethylether 5:1). Die Produktausbeute beträgt 406 mg (1.278 mmol, 65 %). d.r.= 53 : 47

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.70 (m, 1H, H-5), 4.70 (m, 1H, H-5), 3.90 (d, 1H, OH, $^3J_{\text{OH},\text{H5}} = 4.4$ Hz), 3.85 (d, 1H, OH, $^3J_{\text{OH},\text{H5}} = 4.8$ Hz), 3.52 (q, 1H, H-2, $^3J_{\text{H2},\text{H2}'} = 7.1$ Hz), 3.52 (q, 1H, H-2, $^3J_{\text{H2},\text{H2}'} = 7.1$ Hz), 3.29 (dd, 1H, H-4, $^2J_{\text{H4},\text{H4}} = 17.4$ Hz, $^3J_{\text{H4},\text{H5}} = 1.8$ Hz), 3.01 (dd, 1H, H-4, $^2J_{\text{H4},\text{H4}} = 17.4$ Hz, $^3J_{\text{H4},\text{H5}} = 9.2$ Hz), 3.16 (m, 2H, H-4), 1.47 (s, 9H, H-8), 1.47 (s, 9H, H-8), 1.34 (d, 3H, H-2', $^3J_{\text{H2}',\text{H2}} = 4.1$ Hz), 1.32 (d, 3H, H-2', $^3J_{\text{H2}',\text{H2}} = 4.1$ Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 203.2 (C-3), 203.0 (C-3), 169.1 (C-1), 169.0 (C-1), 102.4 (C-6), 102.4 (C-6), 82.5 (C-7), 82.4 (C-7), 78.5 (C-5), 78.4 (C-5), 54.5 (C-2), 54.3 (C-2), 43.6 (C-4), 43.4 (C-4), 27.8 (C-8), 27.8 (C-8), 12.3 (C-2'), 12.2 (C-2')

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 324, 322, 320, 318 (0, M^+), 266 (1), 264 (1), 262 (1), 249 (0.4), 247 (2), 245 (2), 211 (2), 209 (3), 193 (2), 191 (5), 189 (5), 157 (1), 155 (4), 153 (6), 145 (6), 127 (7), 121 (1), 119 (2), 117 (2), 101 (2), 83 (8), 74 (17), 59 (15), 57 (100), 56 (23), 43 (9), 41 (20)

8.13.2 (2*RS*,3*RS*,5*S*)-6,6,6-Trichlor-3,5-dihydroxy-2-methylhexansäure-*tert*-butylester^[120]



In 11.5 ml absolutem Methanol werden 1.15 g (3.616 mmol) des Hydroxyketoesters **25** gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann werden portionsweise 275 mg (7.237 mmol, 2 eq) NaBH_4 dazugegeben. Es wird 6 Stunden gerührt, mit gesättigter NaCl -Lösung hydrolysiert und mit halbkonzentrierter HCl angesäuert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase viermal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und mit H_2O gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Das

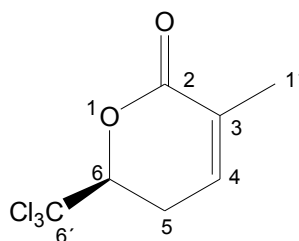
Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt (1.05 g, 3.281 mmol, 91 %) ist rein genug zur weiteren Verwendung. d.r. = 63 : 37

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.43 (dd, 2 x 1H, H-5, $^3J_{\text{H5,H4}} = 2.3$ Hz, $^3J_{\text{H5,H4}} = 9.9$ Hz), 4.19 (ddd, 1H, H-3, $^3J = 2.3$ Hz, $^3J = 3.9$ Hz, $^3J = 10.5$ Hz), 3.99 (ddd, 1H, H-3, $^3J = 2.6$ Hz, $^3J = 5.9$ Hz, $^3J = 10.2$ Hz), 2.57 – 2.44 (m, 2 x 1H, H-2), 2.21 – 2.07 (m, 2 x 1H, H-4), 1.90 – 1.62 (m, 2 x 1H, H-4), 1.47 (s, 2 x 9H, H-8), 1.25 (d, 3H, H-2', $^3J_{\text{H2'},\text{H2}} = 7.2$ Hz), 1.19 (d, 3H, H-2', $^3J_{\text{H2'},\text{H2}} = 7.2$ Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = **175.0 (C-1)**, 174.9 (C-1), **103.5 (C-6)**, 103.5 (C-6), **81.1 (C-5)**, 81.0 (C-5), 79.0 (C-7), **78.8 (C-7)**, **69.5 (C-3)**, 67.8 (C-3), **45.0 (C-2)**, 44.5 (C-2), **35.8 (C-4)**, 34.8 (C-4), **27.4 (C-8)**, 27.4 (C-8), **13.9 (C-2')**, 11.0 (C-2')

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 326, 324, 322, 320 (0, M^+), 251 (1), 249 (3), 247 (3), 233 (1), 231 (2), 229 (2), 195 (2), 193 (3), 191 (2), 159 (2), 147 (3), 129 (9), 121 (1), 119 (2), 117 (2), 111 (6), 103 (8), 85 (7), 74 (18), 57 (100), 56 (10), 41 (23)

8.13.3 (S)-3-Methyl-6-trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on^[120]



Es werden 800 mg (2.5 mmol) des Diols **122** in 20 ml absolutem Toluol gelöst und mit 43 mg (0.25 mmol, 0.1 eq) p-Toluolsulfonsäure versetzt. Es wird 7.5 Stunden unter Rückfluss gekocht und dann das Toluol im Vakuum abdestilliert. Zum Rückstand wird Wasser dazugegeben und viermal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel Pentan / Diethylether 2:1). Die Produktausbeute liefert 400 mg (1.754 mmol, 70 %) weisser Kristalle.

R_f -Wert: 0.36 (Pentan / Diethylether 2:1)

Drehwert: $[\alpha]_D^{25} = -48.7$ (c = 1.3; Diethylether)

Schmelzpunkt: 107 °C

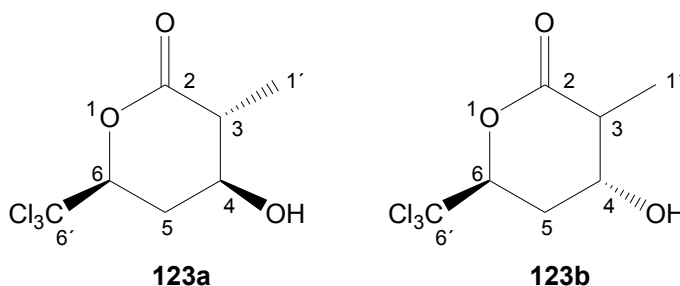
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.65-6.62 (m, 1H, H-4), 4.84 (dd, 1H, H-6, $^3J_{H6,H5} = 4.3$ Hz, $^3J_{H6,H5} = 11.8$ Hz), 2.92-2.71 (m, 2H, H-5), 1.97 (s, 3H, H-1')

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 162.9 (C-2), 136.9 (C-4), 128.4 (C-3), 97.6 (C-6'), 84.1 (C-6), 25.9 (C-5), 16.8 (C-1')

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 234, 232, 230, 228 (0, M⁺), 195 (1), 193 (2), 165 (1), 155 (2), 157 (2), 151 (2), 149 (2), 129 (2), 121 (2), 119 (2), 117 (2), 112 (8), 111 (100), 91 (5), 85 (3), 83 (40), 81 (11), 79 (2), 77 (5), 65 (6), 55 (20), 54 (12), 53 (11), 51 (6), 39 (16)

8.14 Darstellung von (3*R*, 4*S*, 6*S*)-4-Hydroxy-3-methyl-6-trichlormethyl-tetrahydropyran-2-on und (3*RS*, 4*R*, 6*S*)-4-Hydroxy-3-methyl-6-trichlormethyltetrahydropyran-2-on

8.14.1 (3*R*, 4*S*, 6*S*)-4-Hydroxy-3-methyl-6-trichlormethyltetrahydropyran-2-on und (3*RS*, 4*R*, 6*S*)-4-Hydroxy-3-methyl-6-trichlormethyltetrahydropyran-2-on^[120]



In 54 ml absolutem Toluol werden 1.79 g (5.594 mmol) des Diols **122** gelöst und mit 96 mg (0.569 mmol, 0.1 eq) p-Toluolsulfonsäure versetzt. Die Reaktionslösung wird 7 Stunden lang auf 110 °C erwärmt und anschliessend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und viermal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das

Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Pentan / Diethylether 3:1). Die Produktausbeute liefert als Diastereomerengemisch 180 mg (0.732 mmol, 13 %) des Hydroxylactons **123a** und **123b** (d.r. = 78 : 22) und 460 mg (2.018 mmol, 36 %) des ungesättigten Lactons **107**.

R_f-Wert: 0.10 (Pentan / Diethylether 1:1)

Hauptisomer 123a:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.75 (dd, 1H, H-6, ³J_{H6,H5} = 4.2 Hz, ³J_{H6,H5} = 11.4 Hz), 3.88 (td, 1H, H-4, ³J_{H4,H5} = 4.0 Hz, ³J_{H4,H3} = 10.4 Hz, ³J_{H4,H5} = 11.4 Hz), 2.80 (dt, 1H, H-5, ²J_{H5,H5} = 13.2 Hz, ³J = 4.1 Hz), 2.47 (qd, 1H, H-3, ³J_{H3,H3'} = 7.0 Hz, ³J_{H3,H4} = 10.4 Hz), 2.07 – 1.98 (m, 1H, H-5), 1.44 (d, 3H, H-1', ³J_{H1',H3} = 7.0 Hz)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 171.2 (C-2), 98.7 (C-6'), 83.6 (C-6), 68.1 (C-4), 44.5 (C-3), 33.8 (C-5), 13.0 (C-1')

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 4.93, 4.34, 4.00 – 3.98, 3.23 – 3.21, 2.92, 2.06, 1.91, 1.73 – 1.64, 1.24, 1.23

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 170.2 (C-2), 99.5 (C-6'), 83.3 (C-6), 68.0 (C-4), 44.5 (C-3), 34.0 (C-5), 13.0 (C-1')

Nebenisomer 123b:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.16 (dd, 1H, H-6, ³J_{H6,H5} = 4.4 Hz, ³J_{H6,H5} = 11.2 Hz), 4.32 (quin, 1H, H-4, J = 2.1 Hz, J = 2.4 Hz), 2.73 (dt, 1H, H-5, ²J_{H5,H5} = 14.0 Hz, ³J = 4.4 Hz), 2.61 (qd, 1H, H-3, ³J_{H3,H4} = 2.8 Hz, ³J_{H3,H3'} = 7.1 Hz), 2.12 – 2.06 (m, 1H, H-5), 1.37 (d, 3H, H-1', ³J_{H1',H3} = 7.1 Hz)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 171.3 (C-2), 99.3 (C-6'), 84.2 (C-6), 66.8 (C-4), 41.2 (C-3), 32.5 (C-5), 12.6 (C-3')

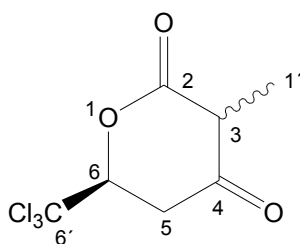
¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ [ppm] = 4.93, 4.34, 4.00 – 3.98, 3.23 – 3.21, 2.92, 2.06, 1.91, 1.73 – 1.64, 1.24, 1.23

^{13}C -NMR (100 MHz, C_6D_6) : δ [ppm] = 170.2 (C-2), 100.2 (C-6'), 84.2 (C-6), 66.8 (C-4), 41.1 (C-3), 32.6 (C-5), 12.7 (C-1')

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 252 (0), 250 (0), 248 (0.7), 246 (0.7, M^+), 197 (0.7), 195 (4), 193 (6), 159 (1), 157 (4), 155 (5), 151 (2), 149 (3), 129 (78), 121 (2), 119 (5), 117 (5), 111 (64), 109 (26), 101 (16), 95 (4), 93 (5), 91 (7), 87 (9), 85 (19), 83 (37), 75 (9), 74 (24), 73 (60), 67 (6), 65 (6), 58 (29), 57 (100), 56 (81), 55 (42), 45 (29), 43 (27), 39 (14)

8.15 Darstellung von (3*RS*, 6*S*)-3-Methyl-6-trichlormethyldihydropyran-2,4-dion

8.15.1 (3*RS*, 6*S*)-3-Methyl-6-trichlormethyldihydropyran-2,4-dion^[95]



Es werden 180 mg (0.566 mmol) (2*RS*,5*S*)-6,6,6-Trichlor-5-hydroxy-2-methyl-3-oxohexansäure-*tert*-butylester (**25**) in 8 ml absolutem CH_2Cl_2 gelöst und mit Trifluoressigsäure (64.5 mg, 0.566 mmol) versetzt. Es wird erst 28 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, aufgrund mangelnder Umsetzung weitere 20 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird auf Wasser und Dichlormethan gegossen und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Pentan / Aceton 10:1 => 5:1 => 1:1). Die Produktausbeute liefert 20 mg (0.082 mmol, 14 %).

Hauptisomer:

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.11 (dd, 1H, H-6, $^3J_{\text{H6ax,H5eq}} = 3.1$ Hz, $^3J_{\text{H6ax,H5ax}} = 11.3$ Hz), 3.51 (q, 1H, H-3, $^3J_{\text{H3,H1'}} = 6.6$ Hz), 3.22 (dd, 1H, H-5_{eq}, $^2J_{\text{H5eq,H5ax}} = 18.7$ Hz, $^3J_{\text{H5eq,H6ax}} = 3.1$ Hz), 2.87 (dd, 1H, H-5_{ax}, $^2J_{\text{H5ax,H5eq}} = 18.7$ Hz, $^3J_{\text{H5ax,H6ax}} = 11.3$ Hz), 1.35 (d,

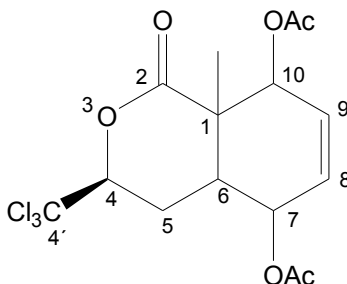
3H, H-1', $^3J_{H1',H3} = 6.6$ Hz)

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3) : δ [ppm] = 197.6 (C-4), 166.8 (C-2), 99.5 (C-6'), 82.2 (C-6), 51.6 (C-3), 39.8 (C-5), 7.8 (C-1')

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 250 (0), 248 (0), 246 (1), 244 (1, M^+), 175 (4), 173 (9), 171 (9), 155 (4), 153 (5), 147 (6), 145 (17), 143 (16), 127 (43), 121 (5), 119 (17), 117 (15), 113 (5), 111 (17), 109 (15), 85 (12), 84 (9), 83 (62), 82 (12), 75 (6), 73 (14), 71 (25), 65 (5), 63 (7), 56 (100), 55 (26), 43 (26), 42 (17), 39 (16)

8.16 Darstellung von (4S)-7,10-Diacetoxy-1-methyl-4-trichlor-methyl-3-oxabicyclo[4.4.0]decan-8-en-2-on

8.16.1 (4S)-7,10-Diacetoxy-1-methyl-4-trichlormethyl-3-oxabicyclo[4.4.0]decan-8-en-2-on^[121]



In 2 ml absolutem Decalin werden 33.5 mg (0.147 mmol) (S)-3-Methyl-6-trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on (**107**) und 25 mg (0.147 mmol) (*E,E*)-1,4-Diacetoxy-1,3-butadien (**136**) gelöst und drei Tage lang unter Rückfluss gekocht. Die Produktausbeute liefert ca. 10 % (GC-MS) dreier Isomere des Diels-Alder-Addukts.

$t_R = 20.83$ min (5.5 %):

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 402, 400, 398 (0, M^+), 367 (0), 365 (0.6), 363 (0.7), 343 (0), 341 (0.6), 339 (0.7), 300 (4), 298 (12), 296 (12), 272 (1), 270 (3), 268 (3), 255 (1), 253 (3), 251 (3), 233 (1), 231 (2), 229 (2), 219 (1), 217 (5), 215 (6), 183 (1), 181 (2), 179 (3), 155 (0.7), 153 (1), 151 (3), 135 (4), 128 (6), 121 (7), 109 (13), 108 (16), 91 (11), 86 (7), 79 (7), 77 (10), 65 (5), 43 (100)

$t_R = 21.52$ min (2.7 %):

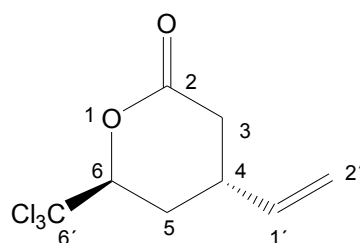
EI-MS (70 eV): m/z (%) = 402, 400, 398 (0, M^+), 343 (0.4), 341 (0.7), 339 (0.7), 300 (4), 298 (12), 296 (14), 285 (0.1), 283 (1), 281 (1), 272 (0.7), 270 (2), 268 (2), 233 (1), 231 (2), 229 (2), 219 (1), 217 (3), 215 (5), 183 (1), 181 (2), 179 (2), 155 (0.7), 153 (1), 151 (3), 135 (3), 128 (4), 121 (7), 109 (13), 108 (13), 91 (11), 79 (7), 77 (9), 65 (5), 43 (100)

$t_R = 21.61$ min (1.2 %):

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 402, 400, 398 (0, M^+), 359 (0.7), 357 (1), 355 (1), 343 (0.7), 341 (1), 339 (1), 300 (2), 298 (5), 296 (4), 272 (1), 270 (4), 268 (4), 233 (1), 231 (3), 229 (3), 221 (4), 219 (0.7), 217 (3), 215 (3), 183 (0.7), 181 (2), 179 (4), 163 (4), 155 (0.7), 153 (3), 151 (4), 128 (10), 121 (9), 109 (9), 108 (7), 91 (11), 86 (7), 79 (6), 77 (10), 65 (6), 43 (100)

8.17 Darstellung von (4*R*, 6*S*)-4-Ethenyl-6-trichlormethyltetrahydropyran-2-on

8.17.1 (4*R*, 6*S*)-4-Ethenyl-6-Trichlormethyltetrahydropyran-2-on^[123]



Zu einer Suspension aus 4 mg (0.021 mmol, 0.04 eq) CuI in 0.50 ml absolutem THF werden bei -78 °C 0.70 ml (0.701 mmol, 1.5 eq) einer Vinylmagnesiumbromidlösung (1 M in THF) dazugetropft. Es wird 30 min bei -78 °C gerührt. Dann wird eine Lösung (S)-6-Trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-on (**104**) (100 mg, 0.467 mmol), gelöst in 0.26 ml absolutem THF tropfenweise dazugegeben. Es wird 1.5 Stunden bei -78 °C gerührt. Anschliessend wird mit einer gesättigten wässrigen NH_4Cl -Lösung hydrolysiert und auf Raumtemperatur erwärmt. Nach der Phasentrennung wird die wässrige Phase noch dreimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird

säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Pentan / Diethylether 5:1). Die Produktausbeute beträgt 80 mg (0.331 mmol, 71 %).

R_f-Wert: 0.55 (Pentan / Diethylether 1:1)

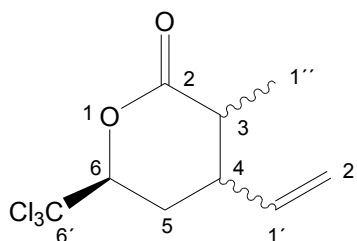
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.90 (ddd, 1H, H-1', ³J_{H1',H4} = 5.5 Hz, ³J_{H1',H2'} = 10.6 Hz, ³J_{H1',H2'} = 17.4 Hz), 5.27 (dd, 1H, H-2', ³J_{H2',H1'} = 10.6 Hz, ⁴J_{H2',H4} = 1.5 Hz), 5.19 (ddd, 1H, H-2', ²J_{H2',H2'} = 1.8 Hz, ³J_{H2',H1'} = 17.4 Hz, ⁴J_{H2',H4} = 0.4 Hz), 4.80 (dd, 1H, H-6, ³J_{H6, H5eq} = 4.5 Hz, ³J_{H6, H5ax} = 10.6 Hz), 2.94-3.01 (m, 1H, H-4), 2.69 (dd, 2H, H-3, ⁴J = 0.8 Hz, ³J = 5.3 Hz), 2.41 (dt, 1H, H-5eq, ²J_{H5, H5} = 14.0 Hz, ⁴J_{H5, H3} = 0.8 Hz, ³J_{H5, H6} = 4.5 Hz), 2.19 (ddd, 1H, H-5ax, ²J_{H5, H5} = 14.0 Hz, ³J_{H5, H4} = 5.6 Hz, ³J_{H5, H6} = 10.6 Hz)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 168.1 (C-2), 137.6 (C-1'), 116.9 (C-2'), 99.0 (6'), 84.5 (C-6), 33.4 (C-3 od C-5), 32.0 (C-4), 29.2 (C-3 od C-5)

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 248, 246, 244, 242 (0, M⁺), 209 (2), 207 (4), 204 (2), 200 (2), 198 (2), 127 (15), 125 (100), 121 (2), 119 (5), 117 (6), 111 (7), 109 (6), 107 (8), 97 (45), 95 (24), 91 (15), 85 (8), 83 (28), 81 (38), 79 (23), 77 (7), 75 (6), 73 (5), 69 (29), 67 (38), 65 (10), 55 (35), 54 (39), 53 (32), 41 (42), 39 (47)

8.18 Darstellung von (3*RS*,4*RS*,6*S*)-4-Ethenyl-3-methyl-6-trichlormethyltetrahydropyran-2-on

8.18.1 (3*RS*,4*RS*,6*S*)-4-Ethenyl-3-methyl-6-trichlormethyltetrahydropyran-2-on^[123]



Es wird eine Suspension aus 9 mg (0.048 mmol, 0.05 eq) Cul in 1.50 ml absolutem THF hergestellt und auf -78 °C gekühlt. Dann werden 1.45 ml (1.448 mmol, 1.5 eq) einer Vinylmagnesiumbromidlösung (1 M in THF) dazugetropt. Es wird 30 min bei -78 °C gerührt. Anschliessend wird eine Lösung (S)-3-Methyl-6-trichlormethyl-5,6-dihydropyran-2-

on (**107**) (220 mg, 0.965 mmol) in 1.0 ml absolutem THF über einen Zeitraum von 15 min dazugegeben. Es wird 1.5 Stunden bei -78 °C gerührt und dann mit einer gesättigten wässrigen NH₄Cl-Lösung hydrolysiert und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird noch viermal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Pentan / Diethylether 3:1). Die Produktausbeute beträgt 160 mg (0.625 mmol, 65 %). d.r. = 61 : 39

R_F-Wert: 0.70 (Pentan / Diethylether 1:1)

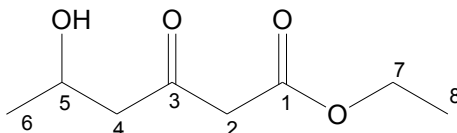
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.83-5.74 (m, 1H, H-1'), **5.78-5.68 (m, 1H, H-1')**, **5.33-5.27 (m, 2H, H-2')**, 5.22-5.15 (m, 2H, H-2'), **4.94 (dd, 1H, H-6, ³J_{H6, H5eq} = 5.7 Hz, ³J_{H6, H5ax} = 11.0 Hz)**, 4.76 (dd, 1H, H-6, ³J_{H6, H5eq} = 5.1 Hz, ³J_{H6, H5ax} = 9.4 Hz), **2.84-2.78 (m, 1H, H-4)**, **2.69 (qd, 1H, H-3, ³J_{H3, H4} = 4.7 Hz, ³J_{H3, H1''} = 7.0 Hz)**, **2.52-2.43 (m, 1H, H-5)**, 2.52-2.43 (m, 2H, H-3, H-4), 2.35-2.27 (m, 2H, H-5), **2.27-2.19 (m, 1H, H-5)**, 1.29 (d, 3H, H-1''), ³J_{H1'',3} = 6.5 Hz), **1.25 (d, 3H, H-1'', ³J_{H1'',3} = 7.0 Hz)**

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 172.2 (C-2), **171.2 (C-2)**, 138.4 (C-1'), **134.2 (C-1')**, **120.0 (C-2')**, 117.0 (C-2'), **99.9 (C-6')**, 98.3 (C-6'), **84.9 (C-6)**, 83.5 (C-6), **40.4 (C-4)**, 40.0 (C-4), **39.2 (C-3)**, 38.0 (C-3), **31.6 (C-5)**, 29.3 (C-5), 14.6 (C-1''), **14.1 (C-1'')**

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 262 (0), 260 (1), 258 (2), 256 (2, M⁺), 245 (1), 243 (1), 241 (1), 232 (2), 230 (4), 228 (4), 223 (2), 221 (3), 218 (2), 216 (6), 214 (6), 202 (2), 200 (2), 195 (2), 193 (3), 179 (2), 177 (3), 157 (3), 151 (3), 149 (8), 147 (6), 143 (7), 141 (22), 140 (10), 139 (100), 121 (7), 119 (7), 117 (8), 113 (11), 110 (7), 111 (67), 109 (20), 105 (14), 98 (20), 97 (15), 95 (11), 93 (41), 85 (10), 83 (37), 81 (33), 79 (15), 77 (22), 75 (9), 69 (11), 68 (41), 67 (90), 65 (15), 56 (38), 55 (73), 54 (14), 53 (28), 43 (15), 41 (40), 39 (33)

8.19 Darstellung von 6-Methyl-5,6-dihydropyran-2-on

8.19.1 5-Hydroxy-3-oxohexansäureethylester^[59]



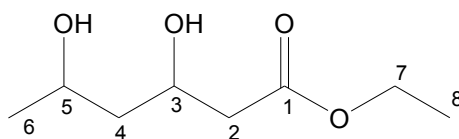
Es werden 2.28 g (76 mmol) NaH (80 %ige Dispersion in Mineralöl) in 170 ml absolutem THF suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Dann werden 8.8 ml (9.035 g, 69.50 mmol) Acetessigsäureethylester (**93**) tropfenweise dazugegeben. Es wird 15 min bei 0 °C gerührt. Dann werden 45.6 ml (73 mmol) einer 1.6 M n-Butyllithiumlösung (in Hexan) dazugegeben und für weitere 20 min gerührt, bevor 2.61 ml (3.34 g, 76 mmol) Acetaldehyd dazugegetropft werden. Nach 5 stündiger Reaktionszeit wird mit H₂O hydrolysiert und mit halbkonzentrierter HCl angesäuert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase noch dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H₂O gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Pentan / Diethylether 1:1). Die Produktausbeute beträgt 4.75 g (27.30 mmol, 39 %).

R_f-Wert: 0.26 (Pentan / Diethylether 1:2)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.30 – 4.24 (m, 1H, H-5), 4.20 (q, 2H, H-7, ³J_{H7,H8} = 7.1 Hz), 3.47 (s, 2H, H-2), 2.93 (bs, 1H, OH), 2.73 (dd, 1H, H-4, ²J_{H4,H4} = 17.5 Hz, ³J_{H4,H5} = 3.6 Hz), 2.66 (dd, 1H, H-4, ²J_{H4,H4} = 17.5 Hz, ³J_{H4,H5} = 8.3 Hz), 1.28 (t, 3H, H-8, ³J_{H8,H7} = 7.1 Hz), 1.21 (d, 3H, H-6, ³J_{H6,H5} = 6.4 Hz)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 203.5 (C-3), 166.8 (C-1), 63.6 (C-5), 61.4 (C-7), 51.0 (C-4), 49.7 (C-2), 22.3 (C-6), 14.0 (C-8)

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 174 (0, M⁺), 159 (6), 157 (4), 130 (29), 115 (18), 113 (12), 111 (13), 100 (13), 88 (29), 87 (51), 85 (12), 84 (19), 71 (15), 70 (9), 69 (29), 61 (9), 60 (17), 58 (8), 56 (15), 45 (67), 43 (100), 42 (54), 41 (15), 39 (11)

8.19.2 3,5-Dihydroxyhexansäureethylester^[120]

In 12 ml absolutem Methanol werden 900 mg (5.172 mmol) des Hydroxyketoethylesters **163** gelöst und auf 0 °C gekühlt. Dann werden portionsweise 197 mg (5.172 mmol, 1 eq) NaBH₄ dazugegeben. Es wird eine Stunde und 45 min bei 0 °C gerührt, anschliessend mit verdünnter HCl hydrolysiert und viermal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Produktausbeute liefert 730 mg (4.148 mmol; 80 %) Rohprodukt, welches rein genug ist zur weiteren Synthese. d.r. = 57 : 43

R_f -Wert: 0.21 (Pentan / Diethylether 1:10)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.38 – 3.91 (m, 8H, 2 x H-3, H-5, H-7), 3.63 (s, 2H, 2 x OH), 3.62 (s, 2H, 2 x OH), 2.56 – 2.34 (m, 4H, 2 x H-2), 1.57 – 1.42 (m, 4H, 2 x H-4), 1.19 (2 x t, 6H, H-8, ³J_{H7,H8} = 7.1 Hz), 1.12 (2 x d, 6H, H-6, ³J_{H6,H5} = 6.3 Hz)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = **172.4 (C-1)**, 170.6 (C-1), 69.05 (C-3 od. C-5), **68.7 (C-3 od. C-5)**, 68.5 (C-3 od. C-5), **68.0 (C-3 od. C-5)**, **60.6 (C-7)**, 60.5 (C-7), **43.9 (C-4)**, 41.7 (C-4), **41.9 (C-2)**, 39.7 (C-2), **23.6 (C-6)**, 22.8 (C-6), **14.0 (C-8)**, 14.0 (C-8)

MSTFA-Derivat:

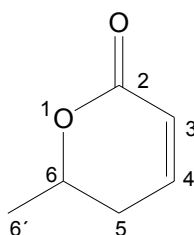
EI-MS (70 eV): m/z (%) = 320 (0, M⁺), 307 (0.8), 306 (1), 305 (5), 277 (2), 276 (4), 275 (14), 265 (2), 264 (2), 263 (11), 233 (4), 230 (24), 221 (9), 217 (12), 215 (41), 191 (20), 189 (16), 187 (8), 177 (7), 175 (6), 173 (5), 161 (8), 160 (21), 157 (10), 156 (10), 149 (23), 148 (14), 147 (83), 145 (18), 143 (46), 141 (44), 133 (22), 119 (20), 118 (15), 117 (100), 103 (14), 101 (27), 99 (19), 88 (7), 75 (51), 73 (100), 59 (16), 45 (18)

MSTFA-Derivat:

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 320 (0, M⁺), 291 (2), 276 (1), 275 (3), 250 (2), 249 (7), 218 (2),

217 (6), 216 (14), 203 (2), 202 (5), 201 (29), 193 (1), 192 (2), 191 (149, 176 (2), 175 (10), 164 (2), 163 (14), 149 (7), 148 (11), 147 (59), 146 (20), 143 (32), 135 (2), 134 (5), 133 (34), 131 (11), 127 (24), 119 (5), 118 (9), 117 (81), 101 (15), 89 (34), 85 (19), 75 (31), 74 (11), 73 (100), 59 (24), 45 (18),

8.19.3 6-Methyl-5,6-dihydropyran-2-on^[120]



Es werden 700 mg (3.977 mmol) des Diols **164** in 24 ml absolutem Benzol gelöst und mit 69 mg (0.398 mmol) p-Toluolsulfonsäure versetzt. Es wird 15 Stunden unter Rückfluss gekocht und anschliessend wird das Benzol abdestilliert. Der Rückstand wird mit H₂O versetzt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Laufmittel Pentan / Diethylether 1:1). Die Produktausbeute beträgt 230 mg (2.054 mmol; 52 %).

R_f -Wert: 0.19 (Pentan / Diethylether 1:1).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.89 (ddd, 1H, H-4, ³J_{H4,H5} = 2.7 Hz, ³J_{H4,H5} = 5.8 Hz, ³J_{H4,H3} = 9.7 Hz), 6.01 (ddd, 1H, H-3, ³J_{H3,H4} = 9.7 Hz, ⁴J_{H3,H5} = 1.1 Hz, ⁴J_{H3,H5} = 2.6 Hz), 4.58 (qd, 1H, H-6, ³J_{H6,H5} = 4.3 Hz, ³J_{H6,H6'} = 6.3 Hz, ³J_{H6,H5} = 10.6 Hz), 2.43 – 2.26 (m, 2H, H-5), 1.44 (d, 3H, H-6', ³J_{H6',H6} = 6.3 Hz)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 164.3 (C-2), 144.9 (C-4), 121.0 (C-3), 74.2 (C-6), 30.8 (C-5), 20.5 (C-6')

EI-MS (70 eV): m/z (%) = 112 (2, M⁺), 97 (8), 69 (15), 68 (100), 53 (5), 51 (3), 50 (3), 43 (15), 42 (15), 41 (19), 40 (25), 39 (52), 38 (11), 37 (11)

9. Abkürzungsverzeichnis

[α]	Drehwert
b	breit
B3LYP	Becke 3 Parameter Lee young Parr
c	Konzentration [g / 100 ml]
CDCl ₃	Deuterochloroform
C ₆ D ₆	Deuterobenzol
COSY	correlated spectroscopy
δ	chemische Verschiebung
d	Dublett
d	Tag
DC	Dünschichtchromatographie
DME	Dimethoxyethan
DMF	N,N-Dimethylformamid
dr	Diastereomerenüberschuss
EI	electron impact
Grubbs-Kat 1.Gen.	Bis-(tricyclohexylphosphin)-benzylidenruthenium-(IV)-dichlorid
GC	Gaschromatographie
h	Stunde
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
Hz	Hertz
IR	Infrarotspektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstante
m	Multiplett
M ⁺	Molekularion
MS	Massenspektrometrie
MSTFA	<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -(trimethylsilyl)-2,2,2-trifluoracetamid
m/z	Masse pro Elementarladung
NMR	nuclear magnetic resonance
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy

ppm	part per million
q	Quartett
R _f	ratio of fronts
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
t	Triplett
t _R	Retentionszeit
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl-
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan

10. Literatur

- [1] G. Habermehl, P. Hammann, *Naturstoffchemie – eine Einführung*, Springer-Verlag, Heidelberg, **1992**
- [2] J. Mann, *Secondary Metabolism*, 2. Ed., Oxford Science Publications, **1987**
- [3] G. W. Gribble, *Natural Production of Organohalogencompounds*, Springer-Verlag, **2003**
- [4] K. Naumann, *Chemie in unserer Zeit*, **1993**, 1, 33-41
- [5] G. W. Gribble, *J. Chem. Educ.*, **2004**, 81, 1441
- [6] F. H. Vaillancourt, E. Yeh, D. A. Vosburg, S. Garneau-Tsodikova, C. T. Walsh, *Chemical Reviews*, **2006**
- [7] D. P. Galonic, F. H. Vaillancourt, C. T. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 3900
- [8] C. D. Murphy, *Nat. Prod. Rep.*, **2006**, 23, 147-152
- [9] J. Hartung, *Angew. Chem.*, **1999**, 38, 1209-1211
- [10] G. W. Gribble, *J. Nat. Prod.*, **1992**, 55, 1353-1395
- [11] R. E. Moore, *Acc. Chem. Res.*, **1977**, 10, 40
- [12] J. B. MacMillan, T. F. Molinski, *J. Nat. Prod.*, **2000**, 63, 155-157
- [13] J. Orjala, W. H. Gerwick, *J. Nat. Prod.*, **1996**, 59, 427-430
- [14] V.-A. Nguyen, C. L. Willis, W. H. Gerwick, *Chem. Commun.*, **2001**, 1934-1935
- [15] M. D. Unson, C. B. Rose, D. J. Faulkner, L. S. Brinen, J. R. Steiner, J. Clardy, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 6336
- [16] N. Sitachitta, J. Rossi, M.A. Roberts, W. H. Gerwick, M. D. Fletcher, C. L. Willis, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 7131-7132
- [17] N. Sitachitta, B. L. Marquez, R. T. Williamson, J. Rossi, M.A. Roberts, W. H. Gerwick, V.-A. Nguyen, C. L. Willis, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 9103-9113
- [18] F. X. Woolard, R. E. Moore, P. P. Roller, *Phytochemistry*, **1979**, 18, 617-620
- [19] X. Fu, M. L. G. Ferreira, F. J. Schmitz, M. Kelly-Borges, *J. Nat. Prod.*, **1998**, 61, 1226-1231
- [20] S.-Ch. Chan, *Helv. Chim. Acta*, **2000**, 83, 2993-2999
- [21] S. P. Hopkin, *Biology of the springtails*, Oxford University Press, Oxford, **1997**
- [22] S. P. Hopkin, *Biology of the Collembola (Springtails): The most abundant insects in the world*, Natural History Museum, www.fathom.com

- [23] F. Nardi, G. Spinsanti, J. L. Boore, A. Carapelli, R. Dallai, F. Frati, *Science*, **2003**, 299, 1887
- [24] G. Eisenbeis, W. Wichard, *Atlas zur Biologie der Bodenarthropoden*, Stuttgart, New York: G. Fischer, **1985**
- [25] J. Zettel, *Zoology*, **1999 / 2000**, 102, 73-89
- [26] J. Zettel, U. Zettel, C. Suter, S. Streich, B. Egger, *Pedobiologia*, **2002**, 46, 404-413
- [27] J. Zettel, U. Zettel, *Acta Zool. Fennica*, **1994**, 195, 150-153
- [28] U. Zettel, J. Zettel, *Acta Zool. Fennica*, **1994**, 195, 154-156
- [29] J. Zettel, U. Zettel, B. Egger, *Eur. J. Entomol.*, **2000**, 97, 41-4
- [30] I. Pfander, J. Zettel, *Pedobiologia*, **2004**, 48, 575-580
- [31] E. Nilsson, G. Bengtsson, *Oikos*, **2004**, 104, 509-517
- [32] Foto von *Ceratophysella sigillata*, J. Zettel
- [33] G. Brasse, *Neue Naturstoffe aus Collembolen*, Dissertation, TU Braunschweig, Braunschweig, **2005**
- [34] G. Helmchen, G. Wegner, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 6047
- [35] S. E. Brantley, T. F. Molinski, *Org.Lett.*, **1999**, 1, 2165
- [36] E. Nagrodzka, *Synthese trichlormethylsubstituierter δ -Lactone*, Diplomarbeit, TU Braunschweig, **2002**
- [37] A. Fürstner, O. R. Thiel, L. Ackermann, H.-J. Schanz, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 2204-2207
- [38] Y. M. Du, D. F. Wiemer, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 6069-6072
- [39] W. Chao, S. M. Weinreb, *Org.Lett.*, **2003**, 5, 2505-2507
- [40] G. Burton, J. S. Elder, S. C. M. Fell, A. V. Stachulski, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 3003-3006
- [41] T. Takeda, Y. Endo, A. C. S. Reddy, R. Sasaki, T. Fujiwara, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 2475-2486
- [42] B. M. Trost, A. B. C. Simas, B. Plietker, C. Jäkel, J. Xie, *Chemistry*, **2005**, 11, 7075-7082
- [43] A. B. Brown, C. W. Chronister, D. M. Watkins, R. J. Mazzaccaro, S. R. Rajski, M. G. Fountain, S. E. McKay, T. L. Gibson, *Synthetic Commun.*, **1995**, 25, 485-501
- [44] A. B. Brown, S. E. McKay, Daniel E. Meeroff, *Synthetic Commun.*, **1997**, 27, 1989-2011

-
- [45] A. Fürstner, *Angew. Chem.*, **2000**, *112*, 3140-3172
- [46] A. Fürstner, O. R. Thiel, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 1738-1742
- [47] J.-L. Herisson, Y. Chauvin, *Makromol. Chem.*, **1970**, *141*, 161-176
- [48] E. L. Dias, S. T. Ngyuen, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 3887-3897
- [49] S. Gosh, S. Gosh, N. Sarkar, *J. Chem. Sci.*, **2006**, *118*, 223-235
- [50] A. Fürstner, K. Langemann, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 9130-9136
- [51] S. Gessler, S. Randl, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 9973-9976
- [52] a) D. J. Wallace, *Angew. Chem.*, **2005**, *117*, 1946-1949
b) T. A. Kirkland, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 7310
- [53] K. Griesbaum, R. Kibar, B. Pfeffer, *Liebigs Ann. Chem.*, **1975**, 214-224
- [54] S. Baskaran, J. Das, S. Chandrasekaran, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 5182-5184
- [55] J. E. McMurry, *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 1513-1524
- [56] D. Lenoir, *Synthesis*, **1989**, 883-897
- [57] A. Fürstner, *Angew. Chem.*, **1993**, *105*, 171-197
- [58] A. Fürstner, H. Weidmann, *Synthesis*, **1987**, 1071-1075
- [59] D. Crich, S. M. Fortt, *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 6581-6598
- [60] M. Shimizu, K. Ishii, T. Fujisawa, *Chemistry Letters*, **1997**, 765-766
- [61] R. L. Tennyson, G. S. Cortez, H. J. Galicia, C. R. Kreiman, C. M. Thompson, D. Romo, *Organic Letters*, **2002**, *4*, 533-536
- [62] K.C.Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2005**, *44*, 4490-4527
- [63] K.C.Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. E. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem.*, **2002**, *114*, 1742-1773
- [64] F. Fringuelli, A. Taticchi, *The Diels-Alder Reaction-Selected Practical Methods*, John Wiley & Sons, Chichester, **2002**
- [65] M. Y. Chu-Moyer, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 8333-3334
- [66] M. Y. Chu-Moyer, S. J. Danishefsky, G. K. Schulte, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 11213-11228
- [67] R.M. Ortuno, A. Guingant, J. d'Angelo, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 6989-6992
- [68] C. Ferroud, G. Revial, J. d'Angelo, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 3981-3984, V.
Branchadell, M. Sodupe, R. M. Ortuno, A. Oliva, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 4135-4141
- [69] K. Ishihara, N. Hanaki, M. Funahashi, M. Miyata, H. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc.*

Jpn., **1995**, 68, 1721-1730

- [70] E. J. Corey, T. Shibata, T. W. Lee, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 3808-3809
- [71] D. H. Ryu, T. W. Lee, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 9992-9993
- [72] a) P. A. Grieco, *Aldrichimica Acta*, **1991**, 24, 59 b) H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1991**, 30, 1306
- [73] P. A. Grieco, J. J. Nunes, M. D. Gaul, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 4595-4596
- [74] a) G. Desimoni, G. Faita, P. P. Righetti, G. Tacconi, *Tetrahedron*, **1991**, 47, 8399
b) M. A. Forman, W. P. Dailey, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 2761
c) G. Jenner, R. B. Salem, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 4637 d) G. Springer, C. Elam, A. Edwards, C. Bowe, D. Boyles, J. Bartmess, M. Chandler, K. West, J. Williams, J. Green, R. M. Pagni, G. W. Kabalka, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 2202
- [75] G. Faita, P. P. Righetti, G. Tacconi, *Tetrahedron*, **1995**, 51, 9091
- [76] R. K. Duke, R. W. Rickards, *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 1898-1904
- [77] W. G. Dauben, H. O. Krabbenhoft, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 1992
- [78] W. G. Dauben, C. R. Kessal, K. H. Takemura, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 6893
- [79] S. Danishefsky, *Acc. Chem. Res.*, **1981**, 14, 400-406
- [80] M. K. Brown, S. J. Degrado, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2005**, 44, 5306-5310
- [81] M. Kanai, Y. Nakagawa, K. Tomioka, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 3843-3854
- [82] M. Kato, A. Ouchi, A. Yoshikoshi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1991**, 64, 1479-1486
- [83] S. Bennabi, K. Narkunan, L. Rousset, D. Bouchu, M. Ciufolini, *Tetrahedron Letters*, **2000**, 41, 8873-8876
- [84] B. H. Lipshutz, S. Sengupta, *Org. Reac.*, **1992**, 41, 135-631
- [85] M. Suzuki, A. Yanagisawa, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 3348-3349
- [86] M. Suzuki, A. Yanagisawa, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 4718-4726
- [87] B. H. Lipshutz, E. L. Ellsworth, S. H. Dimock, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 4977-4979
- [88] B. H. Lipshutz, C. Hackmann, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 7437-7444
- [89] E. Nakamura, S. Matsuzawa, Y. Horiguchi, I. Kuwajima, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 4029-4032
- [90] Y. Horiguchi, S. Matsuzawa, E. Nakamura, I. Kuwajima, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 4025-4028
- [91] A. Hosomi, H. Sakurai, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 1673-1675

-
- [92] J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, K. Sadasiv, G. Satheesh, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 9695-9697
- [93] I. Shibata, T. Kano, N. Kanazawa, S. Fukuoka, A. Baba, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2002**, *41*, 1389-1392
- [94] D. Brohm, N. Philippe, S. Metzger, A. Bhargava, O. Müller, F. Lieb, H. Waldmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 13171-13178
- [95] D. Drochner, M. Müller, *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 211-215
- [96] M. Wolberg, W. Hummel, M. Müller, *Chem. Eur. J.*, **2001**, *7*, 4562-4571
- [97] T. Honda, A. Okuyama, T. Hayakawa, H. Kondoh, M. Tsubuki, *Chem. Pharm. Bull.*, **1991**, *39*, 1866-1868
- [98] O. Mitsunobu, *Synthesis*, **1981**, 1-28
- [99] V. G. Nenajdenko, A. V. Shastin, V. M. Muzalevskii, E. S. Balenkova, *Russian Chemical Bulletin Int. Ed.*, **2004**, *53*, 2647-2649
- [100] G. Mloston, J. Romanski, A. Swiatek, *Helv. Chim. Acta*, **1999**, *82*, 946-956
- [101] J. Barluenga, J. L. Fernandez-Simon, J. M Concellon, M. Yus, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1989**, 691-694
- [102] E. Pretsch, P. Bühlmann, C. Affolter, M. Badertscher, *Spektroskopische Daten zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen*, 4.vollständ.überarb. und erw. Auflage, Springer -Verlag Berlin-Heidelberg, **2001**
- [103] S. H. Grover, J. B. Stothers, *Can. J. Chem.*, **1975**, *53*, 589
- [104] A. Ouedrago, M. T. P. Viet, J. K. Saunders, J. Lessard, *Can. J. Chem.*, **1987**, *67*, 1761-1768
- [105] C. N. Eid, Jr., J. P. Konopelski, *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 975-992
- [106] J. Lessard, M. T. P. Viet, R. Martino, J. K. Saunders, *Can. J. Chem.*, **1977**, *55*, 1015-1023
- [107] A. B. Brown, S. E. McKay, D. E. Meeroff, *Synthetic Commun.*, **1997**, *27*, 1989-2011
- [108] W. Kitching, K. G. Penham, B. Laycock, I. Maynard, *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 3819-3831
- [109] S. Hansson, A. Heumann, T. Rein, B. Akermarck, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 975-984
- [110] S. Hansson, A. Heumann, T. Rein, J. Vagberg, *J. Organomet. Chem.*, **1989**, *369*, 433-444
- [111] J. Sun, R. Daniel, I. Wagner-Döbler, A.-P. Zeng, *BMC Evolutionary Biology*, **2004**, *4*,

- [112] C. M. Waters, B. L. Bassler, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, **2005**, 21, 319-346
- [113] D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, 2nd Edition, Pergamon Press, **1980**
- [114] D. J. Burnell, H. B. Goodbrand, S. M. Kaiser, Z. Valenta, *Can. J. Chem.*, **1987**, 65, 154-165
- [115] J.M. Crawforth, J. Fawcett, B. J. Rawlings, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1998**, 1721-1725
- [116] A. P. Krapcho, *Synthesis*, **1982**, 805-823
- [117] P. Baumhof, R. Mazitschek, A. Giannis, *Angew. Chem.*, **2001**, 113, 3784-3786
- [118] Autorenkollektiv, *Organikum*, 20. neu bearb. Auflage, Johann Ambrosius Barth Verlag, **1996**
- [119] H. Toivonen, *Acta Chemica Scandinavica*, **1984**, 63-66
- [120] M. Wolberg, A. Ji, W. Hummel, M. Müller, *Synthesis*, **2001**, 937-942
- [121] J. F. W. Keana, P. E. Eckler, *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 2625-2627
- [122] J. W. ApSimon, A. M. Holmes, I. Johnson, *Can. J. Chem.*, **1982**, 60, 308-316
- [123] G. A. Molander, C. R. Harris, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 3705-3716

11. Anhang

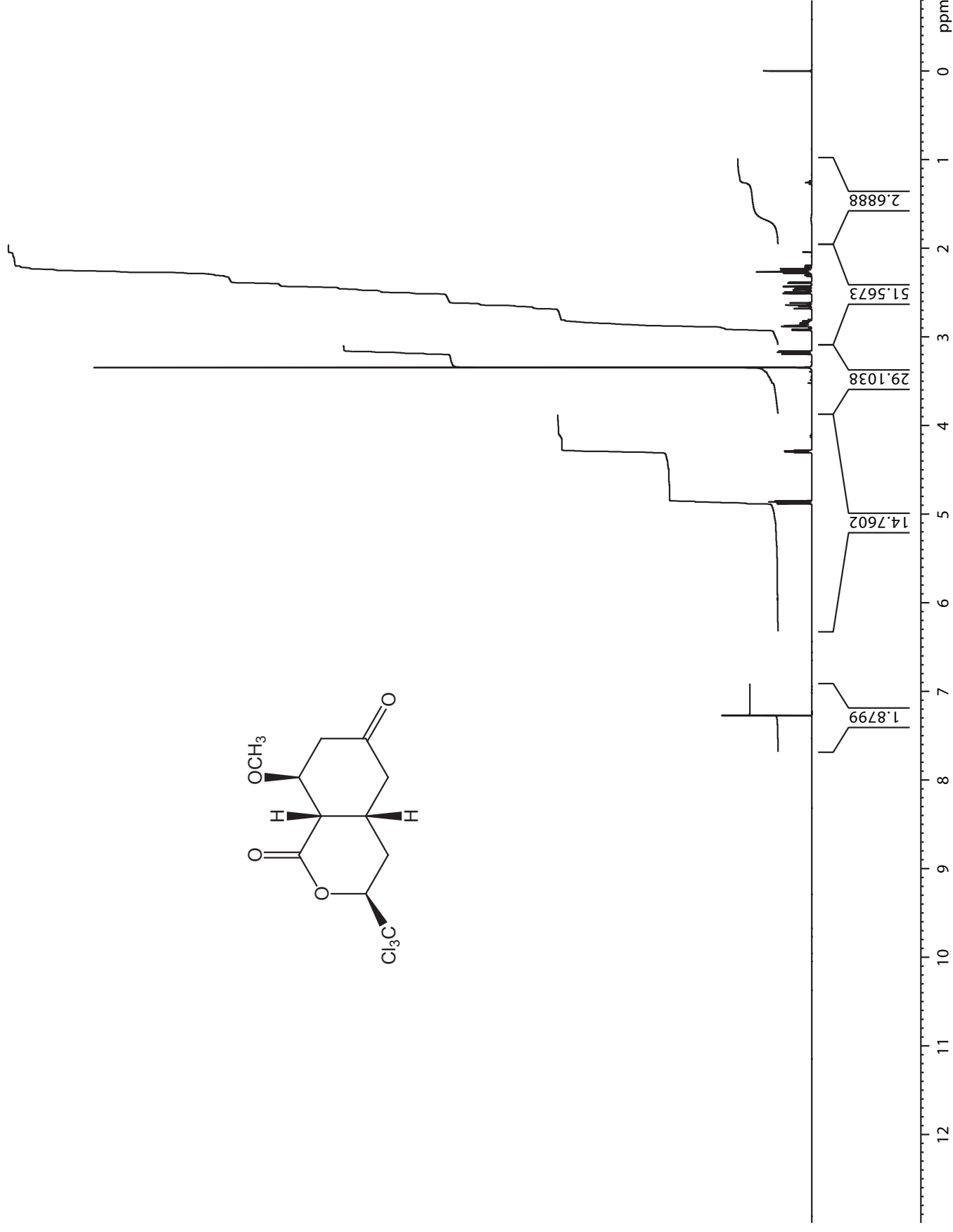
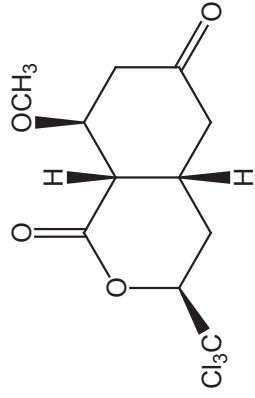
11.1 NMR-Spektren

```

INSTRUM   drx400
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zg30
TD         65536
SOLVENT    CDCl3
NS         64
DS         2
SWH        8278.146 H
FIDRES     0.126314 H
AQ         3.9584243 s
RG         128
DM         60.400 u
DE         6.00 u
TE         299.2 K
D1         1.00000000 s
TD0        1
===== CHANNEL f1 =====
NUC1       13LH
P1         9.90 u
PL1        2.00 d
SFO1       400.1424705 M

F2 - Processing parameter
SI         32768
SF         400.1400112 M
SR         11.21 H
WDW        EM
SSB        0
LB         0.00 H
GB         0
PC         1.40

```

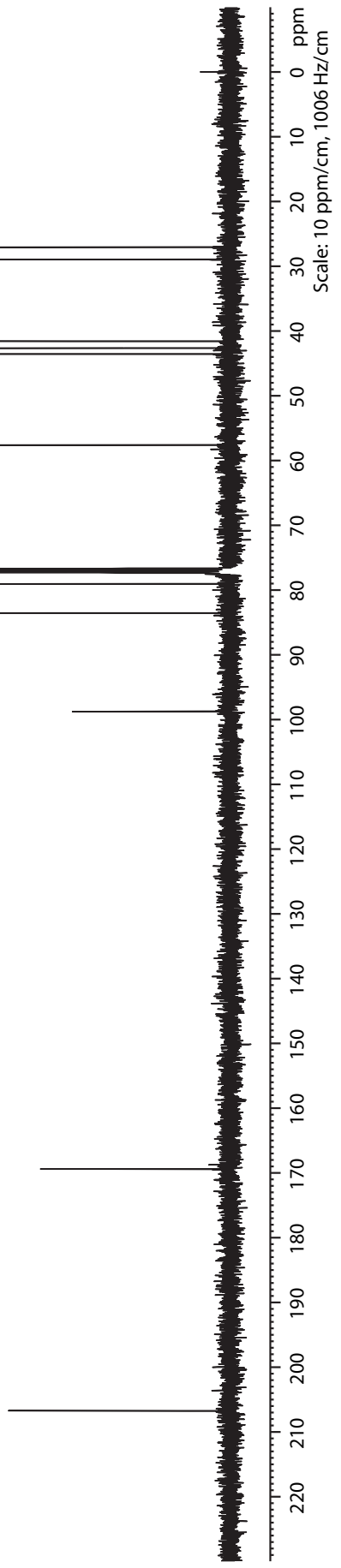
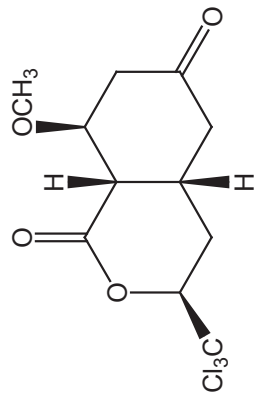


```

INSTRUM      drx400
PROBHD       5 mm QNP 1H/13
PULPROG      zgpg30
TD           131072
SOLVENT      CDCl3
NS           576
DS           4
SWH          26315.789 H
FIDRES       0.200774 H
AQ           2.4904180 s
RG           6502
DM           19.000 u
DE           6.00 u
TE           300.2 K
d1           2.00000000 s
d11          0.03000000 s
DELTA        1.89999998 s
TD0          1
===== CHANNEL f1 =====
NUC1         13C
P1           9.80 u
PL1          -2.00 d
SFO1         100.6264507 M
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2      waltz16
NUC2         1H
PCPD2        80.00 u
PL2           2.00 d
PL12         19.89 d
PL13         19.89 d
SFO2         400.1416006 M

F2 - Processing parameter
SI           65536
SF           100.6152879 M
SR           3.86 H
WDW          EM
SSB          0
LB           1.00 H
GB           0
PC           1.40

```

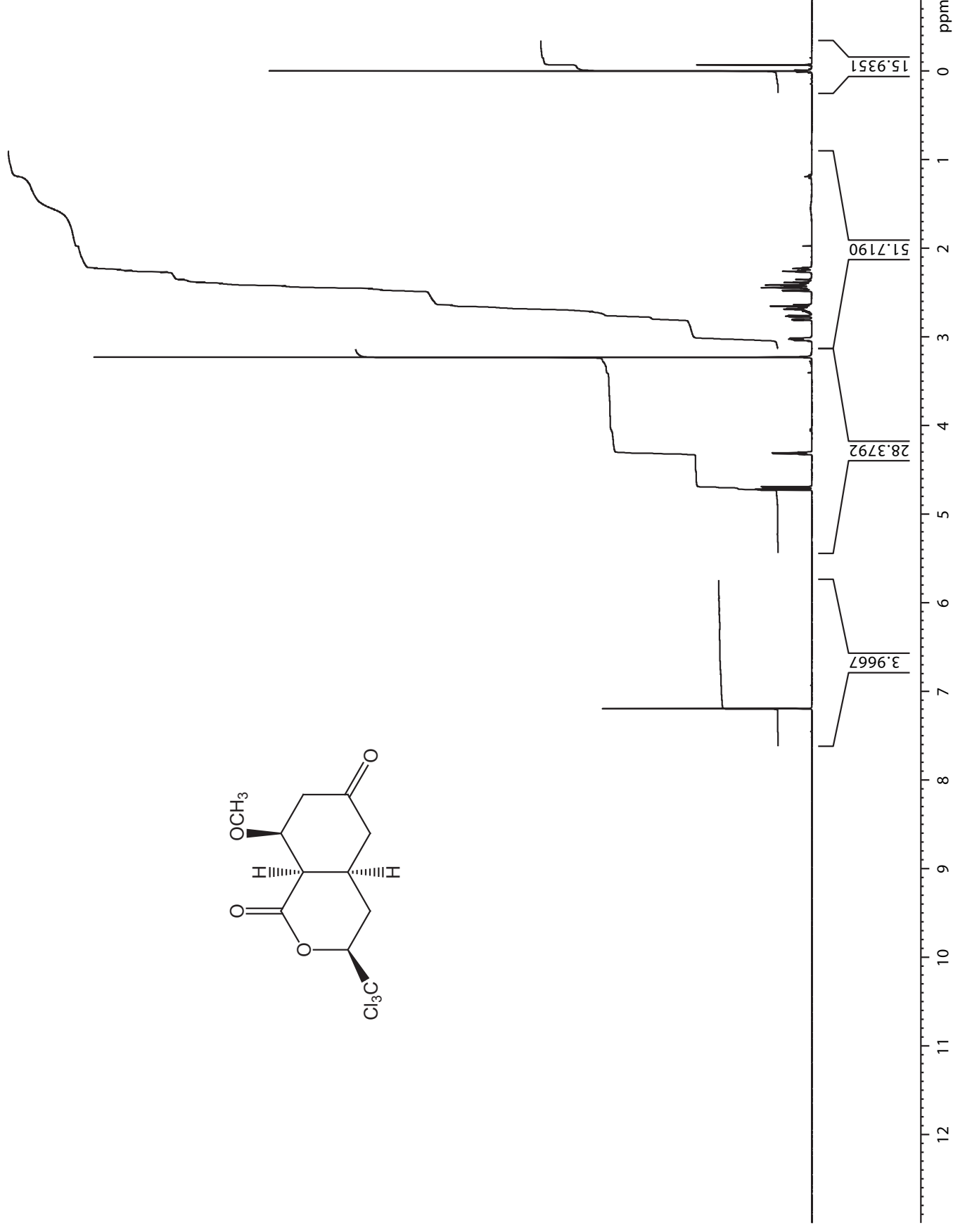
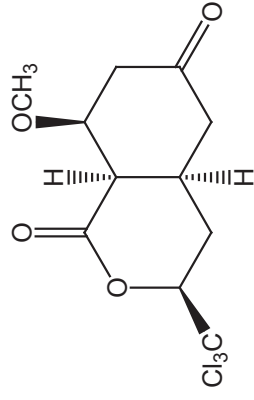


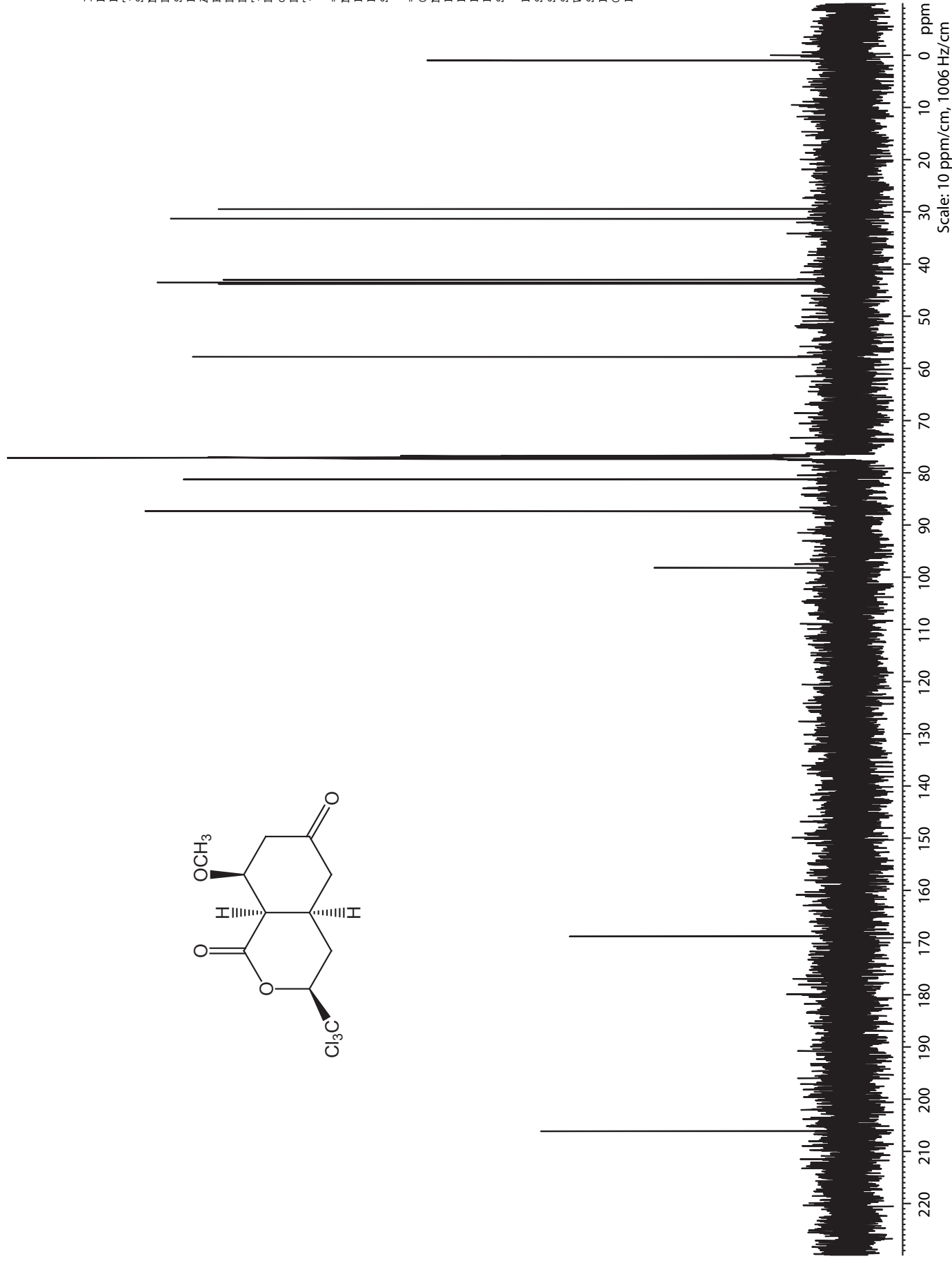
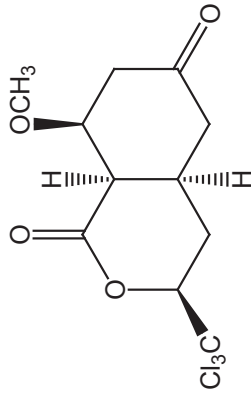
```

INSTRUM  drx400
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zg30
TD       65536
SOLVENT  CDCl3
NS       64
DS       2
SWH      8278.146 H
FIDRES   0.126314 H
AQ       3.9584243 s
RG       203.2
DM       60.400 u
DE       6.00 u
TE       298.2 K
D1       1.00000000 s
TD0      1
===== CHANNEL f1 =====
NUC1      13LH
P1        9.90 u
PL1       2.00 d
SFO1      400.1424705 M

F2 - Processing parameter
SI        32768
SF        400.1400424 M
SR        42.37 H
WDW       EM
SSB       0
LB        0.00 H
GB        0
PC        1.40

```



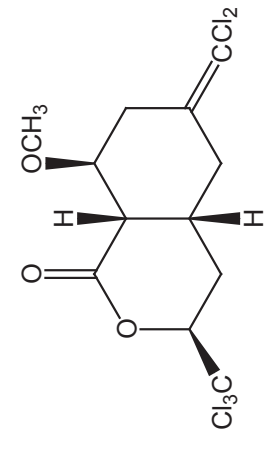
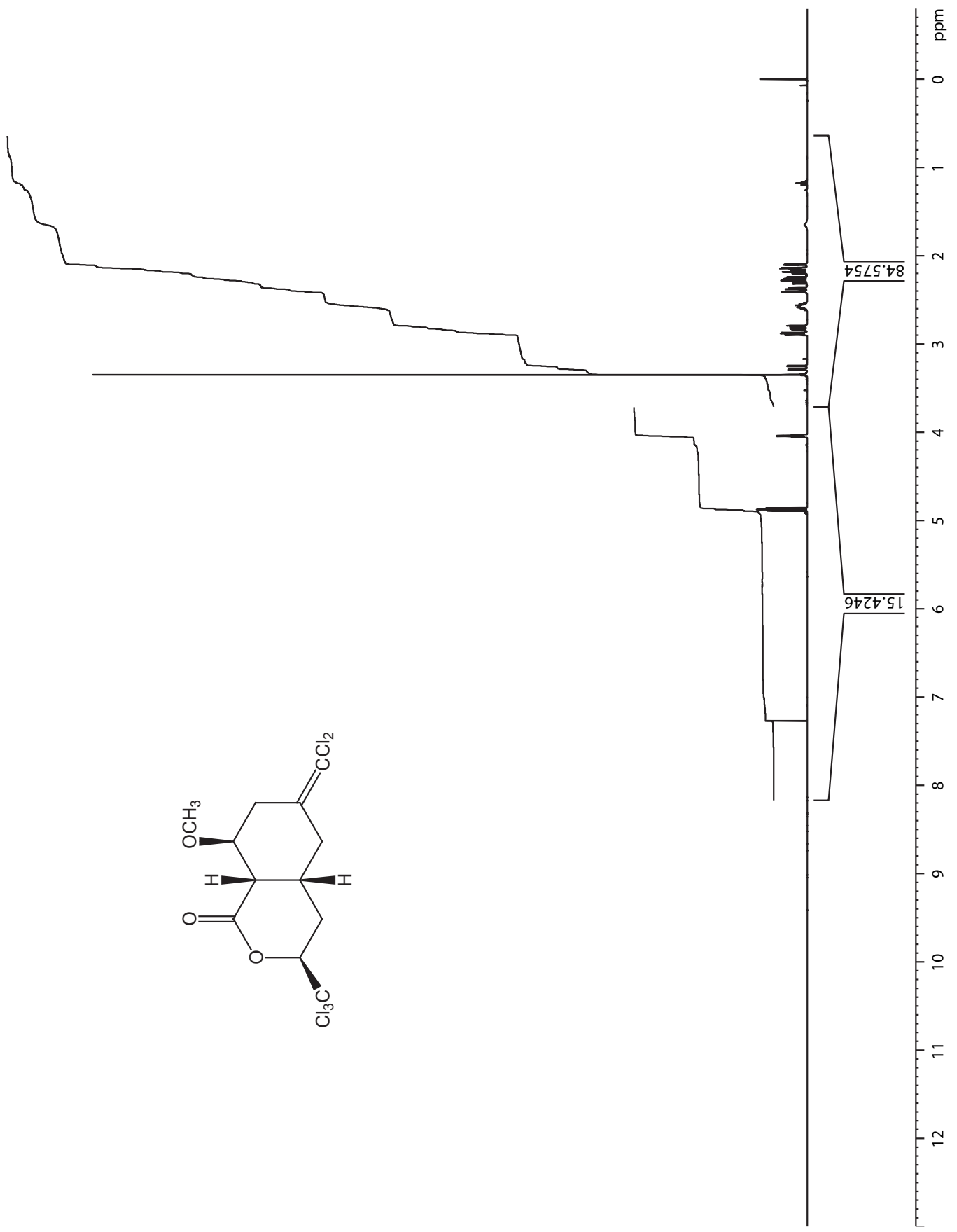


```

INSTRUM      drx400
PROBHD       5 mm QNP 1H/13
PULPROG      zgpg30
TD           131072
SOLVENT      CDCl3
NS           960
DS           4
SWH          26315.789 H
FIDRES       0.200774 H
AQ           2.4904180 s
RG           5792.6
DM           19.000 u
DE           6.00 u
TE           299.2 K
D1           2.00000000 s
d11          0.03000000 s
DELTA        1.89999998 s
TD0          1
===== CHANNEL f1 =====
NUC1         13C
P1           9.80 u
PL1          -2.00 d
SFO1         100.6264507 M
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2      waltz16
NUC2         1H
PCPD2        80.00 u
PL2          2.00 d
PL12         19.89 d
PL13         19.89 d
SFO2         400.1416006 M

F2 - Processing parameter
SI           65536
SF           100.6152862 M
SR           2.16 H
WDW          EM
SSB          0
LB           1.00 H
GB           0
PC           1.40
  
```

Scale: 10 ppm/cm, 1006 Hz/cm



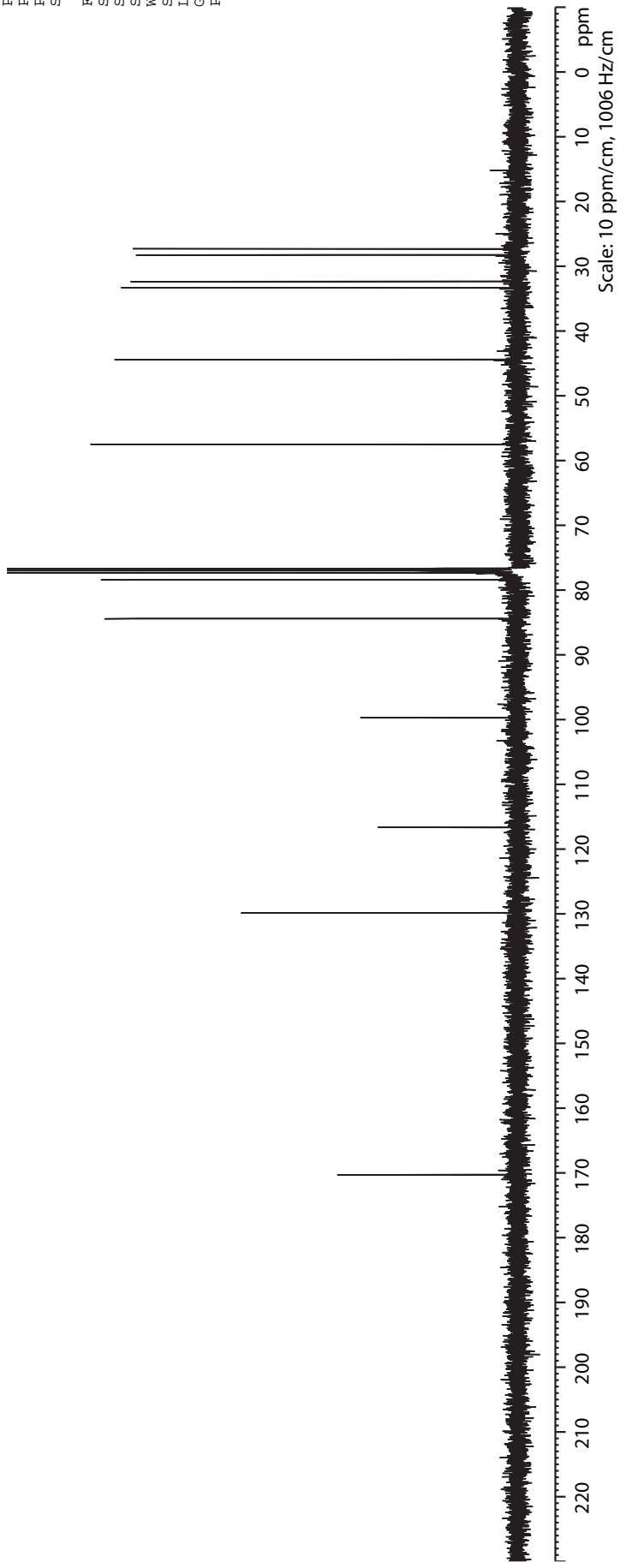
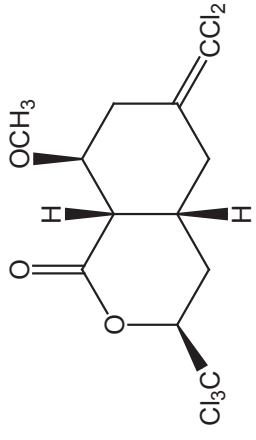
INSTRUM drx400
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 64
DS 2
SWH 8278.146 H
FIDRES 0.126314 H
AQ 3.9584243 s
RG 114
DW 60.400 u
DE 6.00 u
TE 297.2 K
D1 1.0000000 s
TD0 1
===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 9.90 u
PL1 2.00 d
SF01 400.1424705 M
F2 - Processing parameter
SI 32768
SF 400.1400129 M
SR 12.89 H
WDW EM
SSB 0
LB 0.00 H
GB 0
PC 1.40

```

INSTRUM      drx400
PROBHD       5 mm QNP 1H/13
PULPROG      zgpg30
TD           131072
SOLVENT      CDCl3
NS           512
DS           4
SWH          26315.789 H
FIDRES       0.200774 H
AQ           2.4904180 s
RG           6502
DM           19.000 u
DE           6.00 u
TE           298.2 K
d1           2.0000000 s
d11          0.0300000 s
DELTA        1.89999998 s
TD0          1
===== CHANNEL f1 =====
NUC1          13C
P1           9.80 u
PL1          -2.00 d
SFO1         100.6264507 M
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2      waltz16
NUC2          1H
PCPD2        80.00 u
PL2          2.00 d
PL12         19.89 d
PL13         19.89 d
SFO2         400.1416006 M

F2 - Processing parameter
SI           65536
SF           100.6152884 M
SR           4.43 H
WDW          EM
SSB          0
LB           1.00 H
GB           0
PC           1.40

```



DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. Stefan Schulz danke ich für die Überlassung des Themas, die freundliche Unterstützung und stete Diskussionsbereitschaft.

Frau Prof. Dr. Monika Mazik danke ich für die Übernahme des Koreferats.

Meinen Kolleginnen und Kollegen Elena Barcari, Birte Flachsbarth, Jasmin Müller, Verena Thiel, Selma Yildizhan, Satya Chinta, Christopher Häberlein, Stephan Goller, Nico Klewer, Thorben Nawrath, Andreas Schmidt, Thies Schulze und Paul Sobik danke ich für die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre.

Bei den Mitarbeitern der NMR-Abteilung bedanke ich mich für die rasche Aufnahme zahlreicher NMR-Spektren.

Herrn PD Dr. Jörg Grunenberg danke ich für die Durchführung der quantenmechanischen Berechnungen.

Dem technischen Personal danke ich für die Hilfsbereitschaft.

Bei Sebastian möchte ich mich für seine langjährige Freundschaft in “guten und in schlechten Zeiten” bedanken.

Ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir vom Anfang des Chemiestudiums bis zum Ende der Promotion ihre grösste Unterstützung und Motivation entgegengebracht haben.

Lebenslauf

Persönliches

Geburtsdatum 20.09.1976
Geburtsort Wroclaw (Breslau) / Polen
Familienstand ledig

Beruflicher Werdegang

02 / 03 – 06 / 07 wissenschaftliche Angestellte an der
Technischen Universität Braunschweig /
Institut für Organische Chemie
Promotion auf dem Gebiet der organischen
Naturstoffsynthese und -analytik
„Hochchlorierte Intermediate zur Synthese von Sigillin, eines neuen
Naturstoffs aus *Ceratophysella sigillata*“

Studium

16.12.02 Abschluss: Diplom-Chemikerin
03 / 02 – 12 / 02 Diplomarbeit auf dem Gebiet der organischen Naturstoffsynthese
„Synthese von trichlormethylsubstituierten δ – Lactonen“
10 / 96 – 12 / 02 Studium der Chemie an der Technischen Universität Braunschweig

Schulausbildung

20.05.1996 Allgemeine Hochschulreife
08 / 89 – 06 / 96 Wilhelm-Gymnasium in Braunschweig
08 / 87 – 06 / 89 Orientierungsstufe in Braunschweig
09 / 83 – 06 / 87 Grundschule in Braunschweig und Königslutter